



## PROYECTO FIN DE CARRERA PLAN 2000

E.U.I.T. TELECOMUNICACIÓN

**TEMA:** BIOINGENIERÍA APLICADA

**TÍTULO:** Páncreas Artificial basado en un controlador Smith paramétrico

**AUTOR:** Adolfo Gómez-Pardo Palencia

**TUTOR:** Agustín Rodríguez Herrero

**Vº Bº.**

**DEPARTAMENTO:** SEC

**Miembros del Tribunal Calificador:**

**PRESIDENTE:** Sara Lana Serrano

**VOCAL:** Julio Medina Cano

**VOCAL SECRETARIO:** Agustín Rodríguez Herrero

**DIRECTOR:**

**Fecha de lectura:** 6 de Febrero de 2014

**Calificación:**

**El Secretario,**

### RESUMEN DEL PROYECTO:

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica caracterizada por la poca o nula producción de insulina. Debido a este motivo se está trabajando en el desarrollo del páncreas endocrino artificial (PEA). Siguiendo esta línea de trabajo, este proyecto tratará de realizar el diseño de una nueva topología de control por modelo interno (IMC) acondicionada al control metabólico con un modelo paramétrico dinámico, particularizando posteriormente a un predictor Smith para controlar variantes de retardo. Para conseguir la viabilidad del PEA se ha adaptado el controlador IMC clásico utilizando las ganancias estáticas de un modelo de glucosa. El uso de un control SCL con el Predictor de Smith mejora los resultados al añadir al controlador una variable sobre las ingestas con la participación del paciente.

**UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE MADRID**

**ESCUELA UNIVERSITARIA DE INGENIERÍA TÉCNICA  
DE TELECOMUNICACIÓN**



**PROYECTO FIN DE CARRERA**

**PÁNCREAS ARTIFICIAL BASADO EN UN  
CONTROLADOR SMITH PARAMÉTRICO**

Autor

Adolfo Gómez-Pardo Palencia

Tutor

Agustín Rodríguez Herrero

Dr. Ingeniero de Telecomunicación

Madrid, 2014



# Agradecimientos

Quiero expresar mi más sincera gratitud en primer lugar a mi familia:

A mis padres Luis y Julia, cuando otros ya me habían puesto el límite creísteis en mí, por vuestra confianza inicial para que volviera a estudiar e intentará realizar mis sueños que sin duda nada de esto hubiera sido posible. A mi hermano Rober por su asesoramiento y por el que escogí este proyecto para entender mejor esta enfermedad e intentar ser partícipe de una solución. A mi hermano Carlos por su comprensión y aguantar aquellas noches a la hora de dormir mientras yo estudiaba en el ordenador. A mis cuñadas Tere y Sonia por escucharme y junto a mis sobrinos Darío y German me amenizasteis mis descansos. Cada uno a su manera me habéis dado el apoyo necesario para finalizar esta etapa. Al resto de mi familia que siempre mostró interés por saber cómo iban mis estudios y darme ánimos.

A mi tutor Agustín Rodríguez Herrero, primero por darme la oportunidad de adentrarme en este campo de la bioingeniería. Por su paciencia durante todo el proceso de la realización de este proyecto, al inicio donde me resultó muy complicado y el tiempo dedicado para solucionar las diferentes dificultades encontradas.

A mis compañeros de universidad con los que he compartido muy buenos momentos y alegrías, y por supuesto haber sufrido juntos esos exámenes y laboratorios. Es una etapa de mi vida que ha sido un placer compartir junto a vosotros.

Por supuesto a mis amigos, unos más que otros han tenido que escucharme hablar de la universidad, aguantándome y dándome ánimos. Gracias a esas personas tanto a los amigos de toda la vida, a los de Madrid, a los del pueblo y a los que viven fuera de España que incluso desde lejos siempre estuvieron listos para brindarme toda su ayuda.



*"Si buscas resultados distintos, no hagas siempre lo mismo"*

*Albert Einstein*

*"La carrera no siempre lo ganan los más veloces  
sino aquellos que siguen corriendo"*

*William George Ward*



***A MI HERMANO ROBER,***

***otro paso para un futuro mejor***





# Índice

1. ANTECEDENTES .....	1
1.1. Justificación del Proyecto .....	3
1.2. La diabetes mellitus .....	5
1.2.1. El ciclo metabólico glucosa-insulina .....	6
1.2.2. La insulina en la historia .....	9
1.2.3. Las terapias con insulina en diabetes Tipo 1 .....	10
1.2.4. Los sistemas electromecánicos de infusión .....	13
1.2.5. La monitorización de la glucosa .....	14
1.2.6. La hipoglucemia en diabetes Tipo 1 .....	15
1.3. Los sistemas de Control en lazo cerrado .....	16
1.3.1. Breve historia del control de procesos .....	16
1.3.2. El páncreas endocrino artificial .....	17
1.3.2.1. La regulación reactiva PID .....	21
1.3.2.2. Otros controladores .....	23
1.3.2.3. Sistemas de seguridad .....	23
1.4. El modelado del metabolismo de la glucosa .....	25
1.5. Identificación de sistemas .....	26
1.5.1. Identificación paramétrica .....	26
1.5.2. Controlador por modelo interno (IMC) .....	28
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	31
2.1. Hipótesis .....	33
2.2. Objetivos .....	34
3. METODOLOGÍA .....	35
3.1. Introducción .....	37
3.2. IMC clásico-CL .....	38
3.2.1. Introducción .....	38
3.2.2. Identificación .....	39
3.2.3. Procesado de la estabilidad .....	40
3.2.4. Controlador .....	41
3.3. IMC glucémico-CL .....	43
3.3.1. Controlador .....	43
3.4. IMC glucémico-SCL .....	45
3.5. IMC glucémico-SCL con Predictor Smith .....	46
3.6. Descripción del Sistema de Seguridad .....	47
3.7. Modelo de paciente .....	48
3.8. Diseño de los experimentos en simulación .....	49
3.8.1. CSII: Simulación de la terapia en lazo abierto .....	50
3.8.2. Experimentos en lazo cerrado .....	50
3.8.2.1. Aplicación del IMC clásico .....	50
3.8.2.2. Aplicación del IMC glucémico .....	51
Modelo de Referencia .....	52
Influencia del orden del modelo .....	52
Influencia de la glucosa target .....	53
Influencia de la cuantificación de insulina .....	53
Influencia del filtro .....	54
Influencia de la intervención del paciente .....	54
3.8.2.3. Predictor Smith .....	55
4. RESULTADOS .....	57
4.1. Introducción .....	59
4.1.1. CSII: Simulación de la terapia en lazo abierto .....	59
4.1.2. Experimentos en lazo cerrado .....	61
4.1.2.1. Aplicación del IMC clásico .....	61
4.1.2.2. Aplicación del IMC glucémico .....	62
Modelo de Referencia .....	62
Influencia del orden del modelo .....	64
Influencia de la glucosa target .....	67

Influencia de la cuantificación de insulina .....	71
Influencia del filtro .....	74
Influencia de la intervención del paciente.....	75
4.1.2.3. Predictor SCL-Smith.....	76
4.2. Discusión de los resultados .....	77
5. CONCLUSIONES.....	81
5.1. Conclusiones .....	83
6. TRABAJOS FUTUROS .....	85
7. REFERENCIAS.....	89
7.1. Anexo 1: Relación de la frecuencia de corte con el polo del filtro.....	93

# Lista de Figuras

Figura 1.1. Proceso de control no patológico de la glucosa. ....	7
Figura 1.2. Izquierda: aparición de hiperglucemia por la no producción de insulina. Derecha: restauración mediante terapia del control metabólico. ....	8
Figura 1.3. Izquierda: terapia intensiva mediante inyecciones. Derecha: terapia por infusión continua con bomba de insulina. Azul insulina de acción lenta. Roja: insulina de acción rápida. ....	11
Figura 1.4. Bolígrafo de insulina o pluma (insulen pen). ....	12
Figura 1.5. Bomba de infusión continua. ....	12
Figura 1.6. Dosis basal. ....	13
Figura 1.7. Bolos prandiales. ....	13
Figura 1.8. Glucómetro y gota de sangre capilar situada en la tira reactiva. ....	14
Figura 1.9. La topología muestra un control de la diabetes en lazo cerrado en el que el paciente no intervendría en la administración de insulina, por lo tanto se lograría que la persona se relajara en cuanto a los cálculos de las dosis de insulina que el paciente realiza habitualmente en CSII. ....	19
Figura 1.10. Modos de operación de una terapia con insulina. Arriba: lazo abierto (OL). Centro: lazo semicerrado (SCL). Abajo: lazo cerrado (FCL). ....	20
Figura 1.11. Analogía entre la respuesta multifásica de las células- $\beta$ y las acciones de control PID. ....	21
Figura 1.12. Glucosa e insulina infundidas con un algoritmo de control con suspensión de bomba sin predicción de hipoglucemia. ....	24
Figura 1.13. Modelo del sistema glucorregulatorio compuesto por dos sub-modelos: insulina y glucosa. ....	25
Figura 3.1. Diagrama de bloques del IMC_1ª versión. ....	37
Figura 3.2. Diagrama de bloques del IMC_2ª versión. ....	37
Figura 3.3. Diagrama de bloques del IMC_2ª versión. ....	38
Figura 3.4. Filtro paso bajo y la inversa de la planta. ....	38
Figura 3.5. Número de valores para los parámetros $n_a$ y $n_b$ para mantener la estabilidad. ....	42
Figura 3.6. Diagrama de bloques del IMC diseñado para la dinámica insulina-glucosa. ....	43
Figura 3.7. Izquierda: Modelo del paciente. Centro: Inversión IMC clásico. Derecha: Inversión IMC glucémico. ....	44
Figura 3.8. Diagrama de bloques del IMC glucémico-CL. ....	45
Figura 3.9. Diagrama de bloques del IMC glucémico-SCL. ....	46
Figura 3.10. Bloques detallados del modelo IMC glucémico-SCL con Predictor Smith. ....	46
Figura 3.11. Diagrama de bloques del IMC glucémico-SCL con Predictor Smith. ....	47
Figura 3.12. Interfaz del simulador. ....	48
Figura 4.1. Respuesta glucémica en OL. Para la población las líneas discontinuas inferior y superior son el valor percentil 2,5% y el valor percentil 97,5%, las líneas continuas azul claro inferior y superior son el valor cuartil 25% y el valor cuartil 75%, la línea continua azul oscuro es el valor de la mediana. ....	59
Figura 4.2. Respuesta glucémica de la población de pacientes en OL. ....	60
Figura 4.3. Administración de insulina del paciente 1 en OL. ....	60
Figura 4.4. Administración de insulina del paciente 6 en OL. ....	60
Figura 4.5. Administración de insulina del paciente 9 en OL. ....	60
Figura 4.6. Respuesta glucémica de la población de pacientes IMC clásico. ....	62
Figura 4.7. Comparativa Respuesta glucémica en OL/CL Modelo de referencia. ....	63
Figura 4.8. Administración de insulina del paciente 1 en CL Modelo de referencia. ....	63
Figura 4.9. Administración de insulina del paciente 6 en CL Modelo de referencia. ....	63
Figura 4.10. Administración de insulina del paciente 9 en CL Modelo de referencia. ....	64
Figura 4.11. Comparativa Respuesta glucémica en OL/CL Histórico de la insulina. ....	65
Figura 4.12. Comparativa Respuesta glucémica en OL/CL Histórico de la glucosa. ....	66
Figura 4.13. Comparativa Respuesta glucémica en OL/CL Efecto del retardo. ....	67
Figura 4.14. Comparativa Respuesta glucémica en OL/CL Target 80. ....	68
Figura 4.15. Comparativa Respuesta glucémica en OL/CL Target 90. ....	69
Figura 4.16. Comparativa Respuesta glucémica en OL/CL Target 110. ....	70
Figura 4.17. Comparativa Respuesta glucémica en OL/CL Target 120. ....	71

Figura 4.18. Comparativa Respuesta glucémica en <i>OL/CL</i> .Resolución 1 mU .....	72
Figura 4.19. Comparativa Respuesta glucémica en <i>OL/CL</i> .Resolución 50 mU .....	73
Figura 4.20. Comparativa Respuesta glucémica en <i>OL/CL</i> . Umbral cuantificador 0.....	74
Figura 4.21. Comparativa Respuesta glucémica en <i>OL/CL</i> . Filtro.....	75
Figura 4.22. Comparativa Respuesta glucémica en <i>OL/SCL</i> . ....	76
Figura 4.23. Comparativa Respuesta glucémica en <i>OL/SCL-SMITH</i> .....	77
Figura 4.24. Comparativa Respuesta glucémica en <i>SCL/SCL-SMITH</i> .....	80

# Lista de Tablas

Tabla 3.1. Datos de la población de pacientes .....	48
Tabla 3.2. Plan de ingestas de carbohidratos.....	49
Tabla 3.3. Niveles de glucosa en sangre .....	50
Tabla 3.4. Datos de referencia .....	51
Tabla 3.5. Influencia del orden del modelo .....	52
Tabla 3.6. Influencia de la glucosa Target .....	53
Tabla 3.7. Influencia de la resolución del cuantificador .....	53
Tabla 3.8. Influencia del umbral de glucosa del cuantificador .....	54
Tabla 3.9. Influencia del ancho de banda del filtro.....	54
Tabla 3.10. Influencia en modo de control SCL .....	54
Tabla 3.11. Influencia en modo de control SCL-SMITH.....	55
Tabla 4.1. Datos de la población de pacientes en OL .....	59
Tabla 4.2. Datos de la población de pacientes en CL. Modelo de referencia .....	62
Tabla 4.3. Datos de la población de pacientes en CL. Histórico de la insulina .....	64
Tabla 4.4. Datos de la población de pacientes en CL. Histórico de la glucosa .....	65
Tabla 4.5. Datos de la población de pacientes en CL. Efecto del retardo.....	66
Tabla 4.6. Datos de la población de pacientes en CL. Target 80 .....	67
Tabla 4.7. Datos de la población de pacientes en CL. Target 90 .....	68
Tabla 4.8. Datos de la población de pacientes en CL. Target 110 .....	69
Tabla 4.9. Datos de la población de pacientes en CL. Target 120 .....	70
Tabla 4.10. Datos de la población de pacientes en CL. Resolución 1 mU .....	71
Tabla 4.11. Datos de la población de pacientes en CL. Resolución 50 mU .....	72
Tabla 4.12. Datos de la población de pacientes en CL. Umbral cuantificador 0 .....	73
Tabla 4.13. Datos de la población de pacientes en CL. Filtro .....	74
Tabla 4.14. Datos de la población de pacientes en SCL .....	75
Tabla 4.15. Datos de la población de pacientes en SCL-SMITH.....	76

# Lista de Símbolos

$A$	Polinomio denominador del modelo paramétrico	
$a_i$	Coeficientes del polinomio A	
$B$	Polinomio numerador del modelo paramétrico	
$b_j$	Coeficientes del polinomio B	
$C$	Función de transferencia del controlador	$\text{mg}^{-1} \cdot \text{dl} \cdot \text{U}$
$c_j$	Ceros del modelo paramétrico	
$e_m$	Error de la identificación paramétrica	$\text{mg} \cdot \text{dl}^{-1}$
$F$	Filtro postprocesador en IMC glucémico	
$F_2$	Filtro postprocesador en IMC clásico	
$G$	Función de transferencia	$\text{mg} \cdot \text{dl}^{-1} \cdot \text{U}^{-1}$
$G^-$	Parte no invertible de la función de transferencia	$\text{mg} \cdot \text{dl}^{-1} \cdot \text{U}^{-1}$
$G^+$	Parte invertible de la función de transferencia	$\text{mg} \cdot \text{dl}^{-1} \cdot \text{U}^{-1}$
$g_b$	Glucosa universal de la población de pacientes	$\text{mg/dl}$ ó $\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$
$g_c$	Glucosa de la diferencia del target y $e_m$	$\text{mg/dl}$ ó $\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$
$G_E$	Función de transferencia estable	$\text{mg} \cdot \text{dl}^{-1} \cdot \text{U}^{-1}$
$G_E^-$	Parte no invertible de la función de transferencia estable	$\text{mg} \cdot \text{dl}^{-1} \cdot \text{U}^{-1}$
$G_E^+$	Parte invertible de la función de transferencia estable	$\text{mg} \cdot \text{dl}^{-1} \cdot \text{U}^{-1}$
$g_{imc}$	Glucosa de la diferencia del target y $e_m$ en el IMC glucémico	$\text{mg/dl}$ ó $\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$
$g_m$	Glucosa estimada por el modelo paramétrico	$\text{mg/dl}$ ó $\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$
$g_{sc}$	Medida continua de glucosa subcutánea	$\text{mg/dl}$ ó $\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$
$g_x$	Medida de glucosa sin retardo	$\text{mg/dl}$ ó $\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$
$k, m$	Tiempo discreto	
$K_0$	Ganancia estática del modelo	
$K_0 \text{Cont}$	Ganancia estática del controlador por el factor de ganancia	
$K_2$	Factor de ganancia estable	
$KC_0$	Ganancia estática del controlador	
$K_E$	Factor de ganancia estable	
$K_f$	Ganancia del filtro	
$m$	Ceros estables del sistema	
$m'$	Ceros inestables del sistema	
$n$	Polos estables del sistema	
$n'$	Polos inestables del sistema	
$n_a$	Número de coeficientes $a_i$ del polinomio A	
$n_b$	Número de coeficientes $b_j$ del polinomio B	
$n_k$	Número de retardos	
$P$	Vector de parámetros del predictor paramétrico, coeficientes $a_i$ y $b_j$	
$P_{\text{control}}$	Vector de parámetros del controlador, coeficientes $a_i$ y $b_j$	
$p_r$	Polos del modelo paramétrico de paciente	
$Q$	Cuantificador	
$S$	Vector de regresión	
$S_{\text{control}}$	Vector de regresión del controlador	
$S_f$	Sistema de seguridad	
$t$	Tiempo continuo	
$\text{target}$	Glucosa de referencia	
$T_p$	Tiempo de infusión	min
$T_s$	Tiempo de medida	min
$u_b$	Dosis basal de insulina	U
$u_c$	Dosis propuesta por el controlador sin tratamiento de filtro	U
$u_g$	Ingesta de carbohidratos	gr
$u_i$	Dosis propuesta por el controlador	U
$u_p$	Dosis prandial de insulina	U
$u_{sc}$	Dosis de insulina subcutánea calculada	U
$u_{scl}$	Dosis de insulina subcutánea calculada en SCL	U
$z$	variable compleja de la transformada z	

# Lista de Acrónimos

ADA.....	Asociación Americana de Diabetes ( <i>American Diabetes Association</i> )
ARX .....	Modelo autorregresivo ( <i>Autoregressive Model</i> )
CGM .....	Medida continua de glucosa ( <i>Continuous Glucose Monitoring</i> )
CL .....	Lazo cerrado ( <i>Closed Loop</i> )
CSII.....	Infusión continua subcutánea de insulina ( <i>Continuous Subc. Insulin Infusion</i> )
DIR .....	Requerimientos de insulina diario ( <i>Daily Insulin Requirement</i> )
FCL.....	Lazo cerrado complete ( <i>Full-Closed-Loop</i> )
FT .....	Función de transferencia
GCSM.....	Sistema continuo de medida subc. de glucosa ( <i>Gluc. Contin. Syst. Monitoring</i> )
ICT .....	Terapia convencional intensiva ( <i>Intensive Conventional Therapy</i> )
IE .....	Estimador de ingestas ( <i>Intake Estimator</i> )
IIR .....	Respuesta infinita al impulso ( <i>Infinite Impulse Response</i> )
IMC .....	Control por modelo interno ( <i>Internal Model Control</i> )
IV .....	Vía IntraVenosa
IV-SC .....	Ruta IntraVenosa de infusión y SubCutánea de medida
IOB .....	Insulina en plasma debida al controlador ( <i>Insulin-On Board</i> )
IP-SC .....	Ruta IntraPeritoneal de infusión y SubCutánea de medida
JDRF .....	<i>Juvenile diabetes Research Foundation</i>
MDI .....	Inyección diaria multiple ( <i>Multiple Daily Injection</i> )
MPC.....	Modelo de control predictivo ( <i>Model Predictive Control</i> )
MRA.....	Control adaptativo por modelo de referencia ( <i>Model Reference Adaptive</i> )
MSE .....	Error cuadrático medio ( <i>Mean Square Error</i> )
OL .....	Lazo abierto ( <i>Open-Loop</i> )
PEA .....	Páncreas Endocrino Artificial
PID.....	Controlador Proporcional, Integral y Derivativo
SC.....	Vía SubCutánea
SCL.....	Semilazo cerrado ( <i>Semi-Closed-Loop</i> )
SCL-SMITH .....	Semilazo cerrado con Predictor Smith ( <i>Semi-Closed-Loop-Smith</i> )
SC-SC .....	Ruta SubCutánea de infusión y SubCutánea de medida
SC-IV .....	Ruta SubCutánea de infusión e IntraVenosa de medida
SC-IP .....	Ruta SubCutánea de infusión e IntraPeritoneal de medida
SD.....	Desviación estándar ( <i>Standard Deviation</i> )
U .....	Unidad de insulina



# RESUMEN

La diabetes mellitus es una enfermedad que se caracteriza por la nula o insuficiente producción de insulina, o la resistencia del organismo a la misma. La insulina es una hormona que ayuda a que la glucosa llegue a los tejidos periféricos y al sistema nervioso para suministrar energía.

Actualmente existen dos tipos de terapias aplicadas en tejido subcutáneo: mediante inyección múltiple realizada con plumas, y la otra es mediante infusión continua de insulina por bomba (CSII). El mayor problema de esta terapia son los retardos por la absorción, tanto de los carbohidratos como de la insulina, y los retardos introducidos por el sensor subcutáneo de glucosa que mide la glucosa del líquido intersticial, lo deseable es controlar la glucosa en sangre.

Para intentar independizar al paciente de su enfermedad se está trabajando en el desarrollo del páncreas endocrino artificial (PEA) que dotaría al paciente de una bomba de insulina, un sensor de glucosa y un controlador, el cual se encargaría de la toma de decisiones de las infusiones de insulina.

Este proyecto persigue el diseño de un regulador en modo de funcionamiento en CL, con el objetivo de conseguir una regulación óptima del nivel de glucosa en sangre. El diseño de dicho regulador va a ser acometido utilizando la teoría del control por modelo interno (IMC). Esta teoría se basa en la idea de que es necesario realimentar la respuesta de un modelo aproximado del proceso que se quiere controlar. La salida del modelo, comparada con la del proceso real nos da la incertidumbre del modelo de la planta, frente a la planta real. Dado que según la teoría del modelo interno, estas diferencias se dan en las altas frecuencias, la teoría IMC propone un filtro paso bajo como regulador en serie con la inversa del modelo de la planta para conseguir el comportamiento deseado. Además se pretende implementar un Predictor Smith para minimizar los efectos del retardo de la medida del sensor.

En el proyecto para conseguir la viabilidad del PEA se ha adaptado el controlador IMC clásico utilizando las ganancias estáticas de un modelo de glucosa, a partir de la ruta subcutánea de infusión y la vía subcutánea de medida. El modo de funcionamiento del controlador en SCL mejora el rango de normoglucemia, necesitando la intervención del paciente indicando anticipadamente el momento de las ingestas al controlador. El uso de un control SCL con el Predictor de Smith mejora los resultados pues se añade al controlador una variable sobre las ingestas con la participación del paciente.

# SUMMARY

Diabetes mellitus is a group of metabolic diseases in which a person has high blood sugar, due to the body does not produce enough insulin, or because cells do not respond to the insulin produced. The insulin is a hormone that helps the glucose to reach to outlying tissues and the nervous system to supply energy.

There are currently two types of therapies applied in subcutaneous tissue: the first one consists in using the intensive therapy with an insulin pen, and the other one is by continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). The biggest problems of this therapy are the delays caused by the absorption of carbohydrates and insulin, and the delays introduced by the subcutaneous glucose sensor that measures glucose from interstitial fluid, it is suitable to control glucose blood.

To try to improve these patients quality of life, work is being done on the development of an artificial endocrine pancreas (PEA) consisting of a subcutaneous insulin pump, a subcutaneous glucose sensor and an algorithm of glucose control, which would calculate the bolus that the pump would infuse to patient.

This project aims to design a controller for closed-loop therapy, with the objective of obtain an optimal regulation of blood glucose level. The design of this controller will be formed using the theory of internal model control (IMC). This theory is based on the uncertainties given by a model to feedback the system control. Output model, in comparison with the actual process gives the uncertainty of the plant model, compared to the real plant. Since the theory of the internal model, these differences occur at high frequencies, the theory proposes IMC as a low pass filter regulator in series with the inverse model of the plant to get the required behavior. In addition, it will implement a Smith Predictor to minimize the effects of the delay measurement sensor.

The project for the viability of PEA has adapted the classic IMC controller using the gains static of glucose model from the subcutaneous infusion and subcutaneous measuring. In simulation the SemiClosed-Loop controller get on the normoglycemia range, requiring patient intervention announce the bolus priming connected to intakes. Using an SCL control with the Smith Predictor improves the outcome because a variable about intakes is added to the controller through patient intervention.





# **1. ANTECEDENTES**



## 1.1. Justificación del Proyecto

La diabetes es una enfermedad crónica cuyas complicaciones solo pueden mitigarse con terapias con insulina. En las terapias con insulina actuales el paciente mide su glucosa y en función a esa medida, a su actividad física e ingestas y a su educación diabetológica toma la decisión de cuánta insulina debe administrarse.

En la aplicación de las terapias existe un alto grado de subjetividad debido principalmente a que dos médicos tratando al mismo paciente no prescribirían exactamente la misma terapia y a que la experiencia del propio paciente influye en la toma de decisiones en la administración de sus dosis, o sea, que ante un mismo valor de glucosa el paciente no toma exactamente la misma decisión.

Las dosis de insulina no causan siempre el mismo efecto, en general la vida diaria causa incertidumbres sobre las terapias que son difíciles de cuantificar. Para evitar la subjetividad y el efecto de las incertidumbres se debería diseñar un método de administración en el que la intervención del paciente fuera mínima, ese método formaría parte de un sistema autónomo conocido como “páncreas endocrino artificial”, (PEA) compuesto por una bomba de infusión continua de insulina, un sensor que mide en continuo la señal de glucosa y el algoritmo de control, basado en gran medida en el diseño de sistemas de control, tales como los que se utilizan en el ámbito industrial. Varias son las causas principales que dificultan la aplicación clínica del páncreas endocrino artificial de forma ambulatoria, cuya finalidad es utilizar la vía subcutánea de infusión y la vía subcutánea de medida: la medida de glucosa subcutánea es poco fiable, los retardos introducidos por la absorción de insulina y por el transporte de la glucosa subcutánea, el control es unilateral no existiendo la contrarregulación hormonal ya que solo se utiliza la insulina y la escasa repetitividad de la administración de una dosis de insulina subcutánea.

La diabetes representa un gran problema de salud pública y es la enfermedad más común en los países industrializados que afecta a ambos sexos y todas las razas sin respetar ningún límite de edad y la previsión a medio plazo es un aumento de la población mundial afectada. Según la Asociación Americana de Diabetes (*ADA-American Diabetes Association*)<sup>1</sup>, en el año 2011 el 8,3% de la población americana tiene diabetes de los que el 27% aún no lo sabe por no tenerla diagnosticada, sólo entre el 9-14% de la población con diabetes necesita tratarse con insulina y según la sociedad española de diabetes en España afecta al 6% de la población<sup>2</sup> y en general el 10% de la población diabética requerirá de insulina exógena para su supervivencia en el año 2025.

La *diabetes mellitus* (del griego *diabainein*, “pasar a través” y del latín *mellitus*, “endulzado con miel”, de ahora en adelante se referirá como diabetes), es conocida desde muy antiguo, se define como el trastorno del metabolismo de los carbohidratos, resultante de una producción insuficiente de insulina, o de una sensibilidad reducida a ésta. También puede entenderse como un conjunto de síndromes que tienen en común la hiperglucemia de distinta severidad, con la tendencia a lesionar los macrovasos y microvasos del organismo, así como el sistema nervioso central (neuropatía diabética), dando origen a las complicaciones de la diabetes que a medio o largo plazo originan múltiples problemas médicos: oftalmológicos, renales, neurológicos, cerebrovasculares,

---

<sup>1</sup> Disponible en <http://www.diabetes.org>, último acceso julio 2013.

<sup>2</sup> Disponible en <http://www.sediabetes.org>, último acceso julio 2013.

cardiovasculares... El gasto público sanitario se centra más en el tratamiento de estas complicaciones que en sí mismo a la diabetes.

El proyecto tiene como objetivo principal el diseño de un controlador en lazo cerrado por modelo interno para conseguir una regulación robusta del nivel de glucosa en sangre, teoría propuesta en un proyecto anterior. El control por modelo interno (IMC), es una estrategia de control robusto, que se basa en realimentar una comparación de la medida real, con la de un modelo del sistema glucorregulatorio. Esta comparación daría información del desconocimiento que se tiene del paciente (incertidumbres) por parte del modelo, las cuales pueden ser utilizadas para obtener el mejor control posible para cada paciente, con un mismo regulador. En este proyecto el modelo se obtendría mediante identificación paramétrica en cada instante de muestreo. Con ello se propone un algoritmo de control que en un futuro pueda integrarse dentro del PEA.

El Proyecto está organizado en 7 capítulos:

- **Capítulo 1:** Se realiza una introducción a la enfermedad de la diabetes, a las terapias tradicionales para tratarla, identificación paramétrica y control por inversión de la dinámica.
- **Capítulo 2:** Se enuncian las claves del trabajo de investigación formuladas en forma de hipótesis y objetivos.
- **Capítulo 3:** Se presentan los métodos de control propuestos en el desarrollo del proyecto.
- **Capítulo 4:** Se presentan los resultados obtenidos tras la implementación del método de control, analizando los datos obtenidos.
- **Capítulo 5:** Se realiza la comprobación de las hipótesis enunciadas en el capítulo 2 y se presentan las conclusiones.
- **Capítulo 6:** Trabajos futuros.
- **Capítulo 7:** Referencias y Anexo.

## 1.2. La diabetes mellitus

En el Papiro de Ebers (1550 A.C.) los egipcios ya describían los síntomas de un cuadro clínico que hoy se conoce como diabetes. Este término fue utilizado por primera vez por los griegos en el siglo II D.C. y fue nombrado por Aretaeus de Cappadocia (81-138 D.C.), al hacer referencia a la continua pérdida de líquido en forma de grandes cantidades de orina (poliuria). En los siglos XVIII y XIX se añadió el adjetivo *mellitus*, para destacar el sabor dulce de la orina de estos enfermos, debido a su alta concentración de glucosa.

Aún no se había establecido ninguna relación entre la diabetes y la función del páncreas hasta que en 1869, el alemán Langerhans descubrió dos tipos de células en el páncreas: las glándulas acinosas que producen enzimas digestivas que llegan al duodeno por el canal pancreático y los islotes de células  $\alpha$  y  $\beta$  que más tarde el francés Laguesse, llamaría islotes de Langerhans, cuya función era totalmente desconocida. La relación entre diabetes y páncreas se consolidó en 1889, cuando los alemanes Minkowski y Von Mering de la Universidad de Estrasburgo junto con el francés Hedón descubrieron las dos funciones del páncreas:

- **Exocrina:** las secreciones externas (jugo pancreático), vertidas en el duodeno, tomaban parte en la digestión.
- **Endocrina:** las secreciones internas (insulina, glucagón, etc.) vertidas directamente en la sangre, controlaban el metabolismo de los hidratos de carbono (carbohidratos).

Variedades de la diabetes:

- **Diabetes Tipo 1:** Insulinodependiente, lo que quiere decir que se necesita tratamiento con insulina desde la aparición de la enfermedad. Las células beta del páncreas que producen la insulina son destruidas por mecanismos autoinmunes, hecho que lleva a la pérdida total de producción de insulina; es más frecuente en niños, adolescentes y personas jóvenes, aunque puede manifestarse a cualquier edad.
- **Diabetes Tipo 2:** (antiguamente llamada no insulinodependiente o del adulto), es el tipo de diabetes más frecuente y se considera que afecta al 90% de la población diabética. Suele presentarse después de los 35-40 años, los síntomas son escasos y leves en el momento del diagnóstico. La capacidad de producir insulina no desaparece del todo, pero el cuerpo presenta una resistencia creciente a la insulina lo que repercute en niveles altos de glucosa.
- **Diabetes Gestacional:** es una alteración de la tolerancia a la glucosa, que se detecta y diagnostica durante un embarazo, en el que ocurren cambios hormonales importantes que favorecen el desarrollo de la diabetes, ya que las hormonas producidas en la placenta pueden tener efectos bloqueadores en la insulina.

La diabetes no tratada da lugar a la “falsa” cetosis, cetosis diabética, la grasa es metabolizada, aunque el paciente haya ingerido carbohidratos, dando como resultado



una acumulación de cuerpos cetónicos en la sangre. En una situación de cetosis diabética continuada a corto plazo lo siguiente que ocurre es la cetoacidosis causando náuseas y vómitos. Cuando la situación es a largo plazo, los productos tóxicos del metabolismo incorrecto de los carbohidratos y de la grasa continúan en aumento, el paciente entra en un coma diabético.

Los síntomas clínicos de la diabetes son consecuencia de las repercusiones que origina la falta de insulina a nivel de las células de los distintos tejidos diana: hígado, músculo y tejido adiposo. El déficit de insulina y/o la pérdida de su eficacia de acción a nivel de estos tejidos, origina una serie de alteraciones metabólicas en cadena, cuyas principales consecuencias son: un incremento en la producción hepática de glucosa y una disminución en el consumo periférico de la misma en los tejidos muscular y adiposo. De esta manera, ni la glucosa procedente de los alimentos, ni la producida por el hígado puede ser metabolizada por las células y, en consecuencia, se establece una situación de hiperglucemia que origina las complicaciones y los síntomas cardinales de la enfermedad: poliuria (producción y excreción de gran cantidad de orina), polidipsia (incremento de sed), polifagia (exceso de apetito), astenia (cansancio) y pérdida de peso. Además, como ya se ha mencionado aparecen complicaciones a medio y a largo plazo y como consecuencia más grave a corto plazo estaría el coma diabético.

Sin embargo, las complicaciones de la diabetes también se dan cuando el paciente está siendo tratado con insulina. El exceso de insulina en el organismo (hiperinsulinemia, provocada por un mal control de la enfermedad) se traduce en una rápida disminución de la concentración de glucosa en sangre, situación llamada hipoglucemia, cuyos síntomas son variados y se empiezan a notar cuando la concentración de glucosa está por debajo de un nivel que no es el mismo para todas las personas. Entre ellos están la desorientación, temblores, taquicardia, visión borrosa, mareos, sudores, pánico, etc. El primer recurso del cuerpo es la utilización de las reservas de glucógeno hepático, pero esta situación puede desembocar en el coma diabético. Ante la falta de energía el cuerpo intenta aprovecharse de las grasas, con la consecuente liberación de cetonas. La hipoglucemia severa perjudica al cerebro, ya que es el órgano que consume la mayor parte de la energía procedente de la glucosa pudiendo llevar a la pérdida de consciencia y la muerte.

### **1.2.1. El ciclo metabólico glucosa-insulina**

Los tres constituyentes más importantes en la alimentación de una persona son los carbohidratos, las grasas y las proteínas. Cuando se realiza una ingesta, de los nutrientes se obtiene la glucosa y esta depende de la insulina para poder ser aprovechada por las células. Los carbohidratos se descomponen en pequeños azúcares, entre ellos la fructosa, de la que se obtiene la glucosa (transformada en el hígado). Por lo tanto, la glucosa es el último eslabón de los carbohidratos ingeridos y tiene tres destinos principales: almacenarse en forma de glucógeno en hígado y músculos, convertirse en grasa o ser utilizada directamente. En este sentido, el hígado es el único órgano productor de glucosa ya que el glucógeno muscular se utiliza como fuente de energía en el mismo músculo.

Por otra parte, la regulación glucémica natural tiene por objetivo asegurar un perfecto equilibrio entre la producción de glucosa y su consumo, donde las principales hormonas implicadas en el control son la insulina, el glucagón, la hormona del crecimiento, los glucocorticoides, la adrenalina y la tiroxina. El principal órgano encargado de que se realice la regulación glucémica es el páncreas, es el responsable de la digestión de las grasas, las proteínas y los carbohidratos de cadena larga, mediante

enzimas (función exocrina) y la regulación del nivel de glucosa sanguínea (función endocrina), mediante el glucagón (hormona hiperglucemiante) y la insulina (hormona hipoglucemiante), un esquema se muestra en la Figura 1.1.

En sujetos sanos tiene lugar un incremento de la insulina plasmática y de la glucemia después de una ingesta, esto es lo que se conoce como estado postprandial. La concentración de insulina en la vena porta es muy superior a la de la circulación periférica. Estos cambios en las concentraciones de glucosa y de insulina a nivel portal producen en el hígado la supresión de la producción de glucosa y la estimulación en la síntesis de glucógeno. Tal es la capacidad metabólica del hígado que entre un 60% y un 70% de los carbohidratos ingeridos se almacena en los tejidos hepático y extrahepático, probablemente en forma de grasa y glucógeno, mientras que el 30% o 40% restante es oxidado (consumido), ver Figura 1.1.

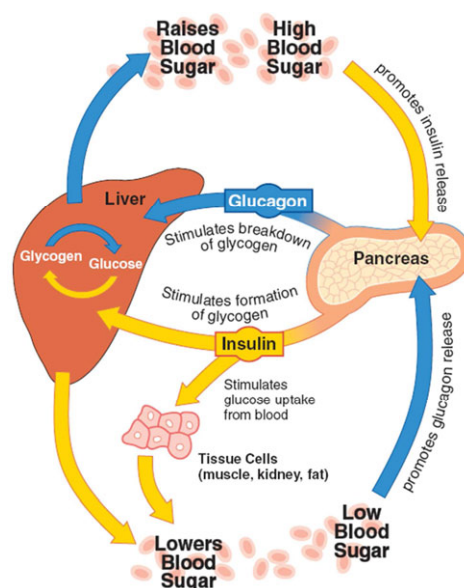


Figura 1.1. Proceso de control no patológico de la glucosa.

Incrementos en la concentración de glucosa independientes de los cambios de la concentración de insulina inhiben la liberación de glucosa a partir del glucógeno, activan la síntesis del mismo y suprimen la gluconeogénesis. Por tanto, en sujetos no diabéticos, el incremento de las concentraciones de glucosa convierte al hígado en un órgano de utilización de glucosa, ver Figura 1.1.

El control no patológico de la glucosa en sangre a través del glucagón y de la insulina se realiza de la siguiente forma:

- **En estado de ayuno:** un bajo nivel de glucosa provoca el aumento de la concentración de glucagón que fomenta la transformación de glucógeno en glucosa, con lo que se consigue un aumento de ésta.
- **Después de una ingesta:** un alto nivel de glucosa provoca el aumento de la concentración de insulina que fomenta el consumo de la glucosa en la periferia y la fabricación de glucógeno, con lo que se consigue una disminución de la glucosa.

Después de la ingesta de alimentos (postprandial) la insulina favorece la utilización de la glucosa (glucólisis) y/o el almacenamiento (síntesis de glucógeno,



Con un control patológico no tratado de la glucosa en sangre se realizaría únicamente a través del glucagón ya que no hay insulina disponible, por tanto después de una ingesta, un alto nivel de glucosa no provoca el aumento de la concentración de insulina, por lo que la glucosa no es utilizada ni en la periferia ni en la fabricación de glucógeno, por lo que no se consigue su disminución, Figura 1.2 izquierda. Por tanto es necesario el aporte externo de insulina para poder realizar un control glucémico, ver Figura 1.2 derecha.

### 1.2.2. La insulina en la historia

No se conocía exactamente qué estaba mal, o qué faltaba, en la metabolización de la glucosa en los pacientes de diabetes hasta que un grupo de investigadores canadienses purificaron insulina en 1921 y demostraron que era una enfermedad provocada por la falta de insulina. Dos investigadores europeos, *Minkowski* y *von Mering*, se dieron cuenta en 1889 de que cuando le extirpaban el páncreas a un perro desarrollaba todos los síntomas de la diabetes y moría poco después, propusieron que el páncreas era fundamental para la metabolización de la glucosa.

Experimentos posteriores aislaron la búsqueda en los islotes de *Langerhans*, unos grupos de células especializadas en el páncreas. *Sharpey-Shafer*, de Edimburgo, sugirió en 1910 que sólo faltaba un producto químico en el páncreas de las personas con diabetes, propuso llamarlo “insulina”, y posteriormente los investigadores canadienses tomaron este nombre para su descubrimiento.

El verdadero descubridor de la insulina fue el rumano *Nicolae Paulescu* que inicialmente la denominó pancreina en 1916, desarrolló un extracto acuoso pancreático que inyectó en perros con diabetes y estabilizó sus niveles de glucosa. En 1921 publicó sus logros en cuatro artículos en la Sociedad de Biología Rumana y en 1992 patentó la fabricación de la pancreina pero no publicó resultados clínicos. De forma paralela *Frederick Banting* y *Charles Best* realizaron una serie de experimentos en el laboratorio de *J. J. R. Macleod* en la Universidad de Toronto, dieron un paso más al coger fluido de los islotes de Langerhans de perros sanos e inyectarlos en perros diabéticos, devolviéndolos a un estado normal mientras tuviera el extracto en su sistema. Con la ayuda de un colega bioquímico llamado *J. B. Collip*, fueron capaces de extraer insulina razonablemente pura de los páncreas de vacas.

En enero de 1922, un adolescente diabético en el hospital de Toronto llamado *Leonard Thompson* se convirtió en la primera persona en recibir una inyección de insulina, su estado de salud mejoró de forma drástica. *Banting* y *Macleod* recibieron el premio Nobel de Medicina por su trabajo al siguiente año, en 1923. La Universidad de Toronto dio inmediatamente licencia a las farmacéuticas para producir insulina sin pagar derechos. A principios de 1923, cerca de un año después de la primera inyección de prueba, la insulina estaba ampliamente disponible y había salvado incontables vidas.

La insulina fue una de las primeras proteínas en ser cristalizadas en su forma pura en 1926, se convirtió en la primera proteína en ser completamente secuenciada en 1955. Este trabajo supuso el premio Nobel para *Frederick Sanger* en 1959, por el descubrimiento de que todas las proteínas humanas tienen una secuencia única formada por aminoácidos. Durante 60 años desde que el grupo de *Banting* encontrara la insulina las personas con diabetes tuvieron que usar hormonas purificadas de animales, principalmente de cerdos y vacas. La insulina animal funciona bien en general, pero no concuerda exactamente con la hormona humana y algunas veces causa efectos secundarios. En 1963, la insulina fue la primera proteína en ser sintetizada químicamente

en un laboratorio. En 1978 la insulina se convirtió en la primera proteína humana en ser fabricada mediante biotecnología. El producto comercial fue llamado *Humilin* y revolucionó el tratamiento de la diabetes cuando estuvo ampliamente disponible al principio de los 80.

En 1996, la estadounidense *Food and Drug Administration* aprobó el uso de una insulina humana modificada llamada *Humalog*, que fue creada especialmente para que actuara muy rápido después de la inyección.

Los tipos de insulina se dividen en grupos de acuerdo a la rapidez de su absorción, pico y duración de su acción. A continuación se describen los diferentes tipos de insulina que hasta el momento están en uso:

- **Insulina de acción rápida:** se usa para imitar la secreción postprandial fisiológica y se aplican antes de las ingestas. Un ejemplo es la *insulina regular* (insulina cristalina-zinc) el inicio de su acción es a los 30-45 minutos, el pico máximo de actuación a las 2-4 horas y la duración es de 6-8 horas.
- **Insulina de acción ultrarrápida:** el tiempo en el que se produce el pico máximo de actividad no varía con la dosis. Un ejemplo es la insulina lispro (*Humalog*) el inicio de acción es en 5-20 minutos, el pico en 1 hora y la duración de 3-4 horas, por lo tanto puede aplicarse en el momento de empezar a comer. Otras *Insulina Aspart* (*Novolog*).
- **Insulinas de acción intermedia:** se usan para imitar los niveles basales fisiológicos. Ejemplos de este tipo: la *Insulina NPH* (suspensión de protamina con buffer de fosfato) inicia su acción en 1-2 horas, pico entre 4-12 horas y duración total entre 18-26 horas; la *Insulina Glargine* (*Lantus*) inicia su acción en 1-2 horas como esta última, manteniéndose la acción estable sin pico (razón por la que es mejor que la *NPH*) y una duración total de unas 24 horas; la *Insulina NPL* (lispro protamina) tiene propiedades cinéticas y glucodinámicas análogas a la insulina *NPH*, con una iniciación de acción más rápida; y la *Insulina Lente*, tiene su inicio de acción en 1-3 horas, pico en 6-15 horas y duración de 18-26 horas.
- **Insulina de acción larga:** Insulina *ultralente* (suspensión cristalina con buffer de acetato). Inicia su acción en 4-6 horas, pico entre 8-30 horas y duración de 24-36 horas.

La dosis de insulina se mide en *Unidades* de Insulina (U o IU) que es una medida de peso, así 24 unidades equivalen a 1 mg de peso. Se suele presentar de forma comercial con diferentes concentraciones, la más habitual en Europa es la insulina U-40 que presenta 40U en 1cc de disolución, pero existen otras concentraciones disponibles como la U-100 (100U en 1cc), más habitual en los EEUU.

### 1.2.3. Las terapias con insulina en diabetes Tipo 1

El objetivo de todas las formas de tratamiento de la diabetes Tipo 1 es mantener el nivel de glucosa en sangre dentro de los límites normales y de esta forma reducir las



complicaciones, para conseguirlo se intenta reproducir fielmente los perfiles administrados por un páncreas no patológico.

Una terapia con insulina es el control de la glucemia, entendido como la restauración cualitativa y cuantitativa de los niveles normales de glucosa. En la diabetes Tipo 1, la falta de secreción de insulina por parte de las células  $\beta$  del páncreas es absoluta, por tanto la administración exógena de insulina es inevitable e imprescindible para conseguir un estado normoglucémico artificial que no es una tarea sencilla, debido a que el sistema glucorregulatorio está afectado por un amplio número de factores como son la dieta, el ejercicio físico y la educación del paciente sobre su propia enfermedad, pero no son los únicos. Estos factores dificultan la elección de las acciones terapéuticas más adecuadas ya que modifican el efecto de la insulina y el metabolismo de la glucosa en un mismo paciente sometido a un mismo tratamiento.

En régimen ambulatorio la insulina se administra mediante inyecciones o infusiones subcutáneas que se administran en la capa de tejido graso que existe inmediatamente por debajo de la piel. Por ello, la acción de la insulina sufre un retardo añadido debido al tiempo de absorción, es decir, el tiempo que tarda la insulina en llegar a la sangre. Cuando la insulina se administra por vía intravenosa no existe retardo de absorción apreciable, pero no es viable en situaciones ambulatorias.

Las administraciones de insulina pueden ser clasificadas en basales o prandiales en función del momento de la administración:

- **El nivel basal:** es la insulina que se administra entre las comidas y en el periodo nocturno. La cantidad de insulina basal significa entre un 40% o 50% de la necesidad diaria de insulina o requerimientos de insulina diarios (DIR-*Daily Insulin Requirements*).
- **El nivel prandial:** es la insulina administrada antes de una ingesta. La cantidad de insulina prandial supone entre un 10% o 20% del DIR por cada ingesta.

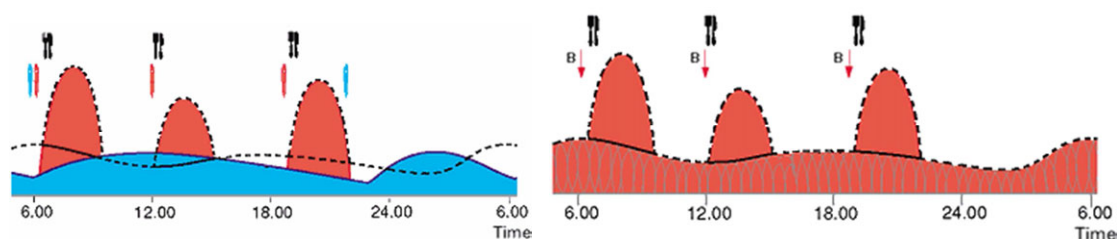


Figura 1.3. Izquierda: terapia intensiva mediante inyecciones. Derecha: terapia por infusión continua con bomba de insulina. Azul insulina de acción lenta. Roja: insulina de acción rápida.

La primera forma de tratamiento fue la terapia convencional, hoy ya en desuso en diabetes Tipo 1, en el que se establecía un plan de inyecciones de una mezcla de insulinas de acción lenta y ultralenta. En 1993 se publicaron los resultados del estudio desarrollado por el DCCT (*Diabetes Control and Complication Trial Research Group*), en él se comparan los efectos de una nueva forma de tratamiento, la terapia intensiva, y de la terapia convencional sobre la aparición y progresión de los efectos adversos provocados por la diabetes a largo plazo.

En la actualidad existen varias formas de administrar la insulina en diabetes Tipo 1 ver Figura 1.3:

- **Terapia Intensiva (*Intensive Therapy*):** su origen es la terapia convencional, pero juega con la cinética de absorción de distintos tipos de insulina administradas de forma independiente. El bolo prandial se administra ante una ingesta y la insulina es de rápida o intermedia cinética-dinámica y el nivel basal se consigue con dos o tres pinchazos diarios de insulina de acción lenta. En la Figura 1.3 se muestra un ejemplo de la concentración de insulina obtenida, la línea discontinua muestra los niveles de una persona sana, el nivel basal está representado en color azul y el nivel prandial en color rojo. Las inyecciones se realizaban con jeringuillas, pero hoy en día existen bolígrafos de insulina (también conocidos como plumas), que hacen más cómodo y menos doloroso el pinchazo, al tener una aguja más pequeña, una pluma se muestra Figura 1.4.



Figura 1.4. Bolígrafo de insulina o pluma (insulin pen).

- **Infusión Subcutánea Continua de Insulina (CSII- *Continuous Subcutaneous Insulin Infusion*):** desaparece el concepto de inyección y aparece el de infusión periódica cada 5-15 minutos mediante un catéter. La insulina exclusivamente de acción rápida, es ahora administrada por una bomba o infusor que administra el nivel basal y prandial mediante microinfusiones y los bolos de insulina asociados a las comidas según la demanda del paciente. Ver Figura 1.5.



Figura 1.5. Bomba de infusión continua.

Las dos terapias anteriormente citadas, tienen una gran dificultad en su primera puesta en servicio, puesto que se ha de ajustar el ratio basal y los bolos prandiales a las necesidades del paciente, siendo una distribución inicial aceptada entre 50-60% de insulina basal y 40-50% de prandial respecto de los requerimientos diarios de insulina (DIR).

### 1.2.4. Los sistemas electromecánicos de infusión

Las bombas de insulina son equipos electromecánicos destinados a sustituir el proceso de múltiples inyecciones por la infusión de microbolos de insulina cada poco tiempo, a través de un catéter que se debe cambiar cada dos o tres días. Inicialmente, esta alternativa se desarrolló para el tratamiento de pacientes inestables aunque a día de hoy es un sistema empleado por cualquier tipo de paciente. Las bombas están diseñadas para realizar una infusión subcutánea de forma continua y suministrar insulina las 24 horas del día, de acuerdo con un plan programado, adaptado a las necesidades de cada paciente. Una pequeña cantidad de insulina (dosis basal) suministrada en forma constante, mantiene el nivel de glucosa en la sangre entre comidas y durante la noche, dentro de los límites deseados. Al ingerir alimentos, el paciente programa la bomba para que suministre una dosis (bolo) de insulina prandial, de acuerdo con la cantidad de carbohidratos que va a ingerir.

- **Perfusión Basal:** es el flujo continuo de insulina administrado por la bomba de forma automática a lo largo de todo el día y que pretende simular la secreción pancreática basal.

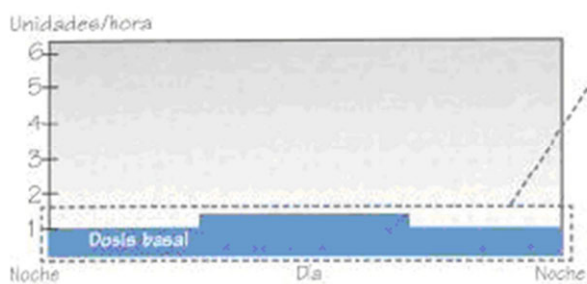


Figura 1.6. Dosis basal.

- **Dosis Basal:** administración continua de insulina en cantidades muy pequeñas, programada en unidades por hora.

- **Varios Bolos Prandiales:** es la insulina que el paciente se debe administrar cada vez que ingiere un alimento o cuando necesita una cantidad extra de insulina. Los bolos se asemejan al aumento de secreción de insulina pancreática que se produce tras la ingesta.

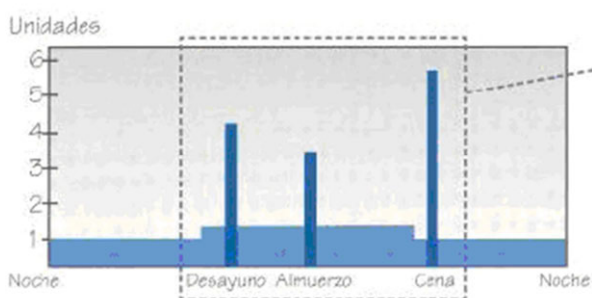


Figura 1.7. Bolos prandiales.

- **Bolos Prandiales:** insulina administrada antes de las comidas. Pueden ser programados en función de los carbohidratos que se vayan a ingerir.

Las ventajas de una terapia CSII respecto de la terapia intensiva son:

- Un suministro de insulina basal no asociado con los alimentos que satisface sus necesidades básicas a lo largo del día, especialmente por la noche y en las primeras horas de la mañana.



- Niveles de glucosa en la sangre en ayunas reducidos, disminuyendo las complicaciones asociadas con la diabetes.
- Un patrón más uniforme de los niveles de azúcar en la sangre.
- Número reducido de episodios graves de hipoglucemia y, en algunos casos, mejora la percepción de la hipoglucemia.
- Menores requisitos de insulina.
- Mejor ajuste metabólico al estrés físico, condiciones laborales cambiantes y a sus biorritmos.
- Riesgo reducido de complicaciones asociadas con la diabetes.
- Mejor calidad de vida gracias a la libertad y flexibilidad en su vida cotidiana, a la hora de comer y en la actividad física.

Como desventajas citar la incidencia de problemas en el lugar de inserción del catéter (inflamación, endurecimiento, formación de pus, etc.), aunque éstos se han reducido significativamente debido a las mejoras en los materiales de los sets de infusión y a la adopción de medidas preventivas (desinfección de la piel en el lugar de infusión, cambio regular del set de infusión).

### 1.2.5. La monitorización de la glucosa

Se pueden clasificar los sensores en dos tipos, los sensores continuos de glucosa y los no continuos. Los no continuos se basan en obtener una muestra de sangre de la punta de un dedo. Con esto se obtiene una muestra de sangre capilar que se situará en una tira reactiva para introducirla en el glucómetro que indica la medida de glucosa. Este tipo de medida requiere un elevado número de pinchazos diarios y se obtiene una medida discontinua que no permite saber con exactitud la dinámica que sigue la glucosa. En la Figura 1.8 se puede ver una imagen de un glucómetro con la tira reactiva.



Figura 1.8. Glucómetro y gota de sangre capilar situada en la tira reactiva.

Por otro lado, los sensores continuos para la monitorización de la glucosa se basan en la medida de la glucosa en el fluido intersticial. Están basados en la inserción del sensor en vía subcutánea a través de un catéter. El problema que presentan estos sensores es que su tiempo de vida es muy corto y necesitan calibrarse frecuentemente

con la ayuda de medidas externas. La ventaja es que permiten obtener una dinámica continua de la glucosa necesaria para el control de esta.

**Los sensores Enzimáticos-electroquímicos** es el tipo de sensor que más se ha investigado. Está situado en una aguja o punta fina y flexible implantada en el tejido subcutáneo. El método de medida es un proceso enzimático que hace reaccionar a la glucosa en un ambiente oxigenado con la enzima glucosa oxidasa. Esta técnica se utiliza como complemento a otras, o directamente, en un sensor en el líquido intersticial, como se hace, por ejemplo:

- El sensor **CGMS System Gold® de Minimed Medtronic** que es un sensor diseñado para uso profesional. El tiempo de vida del sensor es de 5 a 7 días con una medida periódica cada cinco minutos. Los datos se almacenan en su memoria y son procesados una vez concluida la medida. Requiere de unas 3 o 4 calibraciones diarias con la ayuda de un glucómetro.
- El **Guardian System® de Minimed Medtronic** presenta unas características como las del anterior añadiendo la posibilidad de mostrar la medida en tiempo real. Posee un sistema de alarmas capaz de informar al usuario de estados de riesgo para su salud. Se comunica por radiofrecuencia con el monitor o con la bomba no siendo necesario que el paciente la lleve encima todo el día.
- El **Abbot®FreeStyleNavigator** adaptable a las actividades cotidianas. Medidas continuas con un periodo de muestreo de hasta un minuto. También posee alarmas para evitar situaciones de riesgo.

Actualmente, no existe ningún sensor que cumpla con todas las características requeridas para un uso ambulatorio, sobre todo debido a la poca duración de los sensores y la necesidad de calibración diaria.

### 1.2.6. La hipoglucemia en diabetes Tipo 1

La hipoglucemia aparece cuando los niveles de glucosa en la sangre pasan por debajo de un nivel mínimo (inferior a 60 mg/dl). Suele deberse a un fallo en la administración de insulina exógena. En general los síntomas más importantes causados por la falta de glucosa son sudoración, debilidad, mareo, temblores y alteraciones en el comportamiento.

Uno de los factores que puede provocar un episodio de hipoglucemia es una baja ingesta de carbohidratos lo que hace disminuir la concentración de glucosa en la sangre. Una dosis elevada de insulina también provoca que un aumento de consumo de insulina, que conlleva la disminución en la glucosa. Otros factores que alteran la concentración de glucosa y pueden desembocar en un riesgo de hipoglucemia para el paciente son un alto ejercicio físico que también altera la sensibilidad a la insulina, un mal control de las terapias de insulina o un consumo de alcohol.

Un correcto control de la glucemia debe poder disminuir los riesgos de hipoglucemia en el paciente incluyendo sistemas de alarma que puedan informar al paciente ante riesgos por hipoglucemia en su terapia.

## 1.3. Los sistemas de Control en lazo cerrado

La *Automática* se define como la ciencia que estudia los métodos y procedimientos cuya finalidad es la sustitución del operador humano por un operador artificial en la generación de una tarea física o mental previamente programada con el fin de aumentar la seguridad y la producción industrial.

En el transcurso de la historia el ser humano ha sido siempre el factor fundamental en cualquier industria, de él dependía tanto la producción como la gestión de las empresas del sector industrial. Cuantos más operadores se tuvieran en una cadena de producción más productos manufacturados se fabricaban (esto es lo que da idea de productos artesanales), pero llevaban un coste de tiempo y dinero bastante considerable. Con el progreso de la tecnología, la aparición del transistor y los sistemas digitales basados en microprocesador, se intentó trasladar este progreso a la modernización de las industrias, dando la idea de lo que se conoce como automatización.

La Automatización se define como el estudio y aplicación de la Automática al control de cualquier tipo de proceso con la intención de mejorar y aumentar la producción y calidad de los productos, y aumentar la seguridad de los operarios. Por ello los procesos industriales deben ser analizados por expertos para determinar su grado de automatización.

### 1.3.1. Breve historia del control de procesos

La utilización práctica de lo que conceptualmente se conoce como realimentación en un sistema puede considerarse tan antiguo como la sociedad misma o incluso como la propia vida. De hecho los órganos sensoriales en los seres vivos actúan como transductores que dan lugar al circuito de realimentación, el cual les permite interrelacionarse con su medio de forma adecuada para su supervivencia. Cuando alguno de los sentidos falla, las labores que antes se realizaban en lazo cerrado han de hacerse ahora en lazo abierto, sin realimentación al controlador, con los graves inconvenientes que ello conlleva.

Debido a la evidencia de la realimentación en la naturaleza y la humanidad desde sus orígenes, es muy difícil establecer un punto histórico a partir del cual aquella haya sido utilizada intencionada y conscientemente. Consultando la literatura especializada, parece haber un cierto consenso en cuanto a que las primeras aplicaciones de control automático con realimentación de las que se tiene constancia se utilizaron en Grecia, aproximadamente durante el período comprendido entre el año 300 y el 1 a.C. y se trataba de mecanismos reguladores realimentados mediante flotadores sobre un fluido. Así, se pueden mencionar el reloj de agua de Ktesibios que usaba un regulador con flotador o la lámpara de aceite inventada por Filón (en torno al 250 a.C.) y que usaba un regulador de flotador para mantener constante el nivel de aceite. Herón de Alejandría, quien vivió en el primer siglo d.C., publicó un libro titulado "*Pneumatica*" en el que describía diversas modalidades de regulación mediante flotadores.

El primer sistema de control autónomo con realimentación inventado en la Europa moderna fue el regulador de temperatura del holandés Cornelis Drebbel (1572-1633). El primer sistema de regulación automática mediante realimentación utilizado en la industria fue el regulador centrífugo de la máquina de vapor de *Watt* en el año 1775.

En la década de los 80 aparece el control robusto cuyo objetivo principal es hacer que las variables controladas sean insensibles a ciertos parámetros del sistema que se desea controlar, el regulador se diseña teniendo en cuenta las imperfecciones del modelo, que se intentan cuantificar como errores de modelado.

Entre ellas una de las técnicas propuestas es el *“Internal Model Control”* de Morari 1989. La teoría del modelo interno (IMC) surgió por la necesidad de controlar sistemas multivariables, sometidos a perturbaciones, para lo cual, el controlador debería tener una estructura distinta a la de un regulador tradicional. En la actualidad el control por modelo interno es usado principalmente para el control de sistemas inestables, procesos no lineales, procesos multivariables con dinámicas complejas y procesos con tiempos de retardo muy grandes. Una de las aplicaciones más importantes del IMC es el predictor de Smith, cuya estrategia persigue extraer el retardo fuera del bucle de control.

### 1.3.2. El páncreas endocrino artificial

El objetivo de todas las formas de tratamiento utilizando tantas dosis de insulina exógena como sean necesarias, es decir, conseguir un perfil de insulina en sangre lo más parecido posible al de un páncreas no patológico, y de esta forma reducir las complicaciones debidas a los episodios de riesgo por hiperglucemia y por hipoglucemia.

Las principales dificultades para la construcción de sistemas en lazo cerrado son la no linealidad del sistema glucorregulatorio y la complejidad inherente en el diseño de sistemas que actúen de forma subcutánea, debido a:

- **Desde el punto de vista metodológico:** al utilizar la ruta SC-SC se introducen grandes retardos tanto en la acción de la insulina administrada como en la medida de glucosa subcutánea que aumentan las oscilaciones y alargan los periodos transitorios de un sistema de control. Las primeras rutas de administración fueron intravenosas, pero para el uso ambulatorio es necesaria la vía subcutánea para evitar complicaciones derivadas de las infecciones. Las diferencias de respuesta inter e intra-paciente, perturbaciones como ingestas y ejercicio físico, ruido en la medida, etc. obligan a usar métodos que ajusten el sistema de control a cualquier circunstancia adversa. La ausencia de una variable contrarreguladora de la insulina administrable de forma exógena obliga a los algoritmos de control a mantenerse en zonas de seguridad más cercanas a la hiperglucemia. El control metabólico en lazo cerrado es pues un control unilateral que solo controla las subidas glucémicas, puesto que para controlar las hipoglucemias debería de administrarse de forma controlada la hormona glucagón, pero aún no está demostrada su efectividad. Los primeros métodos usaban la dextrosa vía intravenosa como una variable contrarreguladora del efecto de la insulina.
- **Desde el punto de vista tecnológico:** es la no disponibilidad de dispositivos de medida de glucosa subcutánea suficientemente preciso y de larga duración, que no precisen calibración, que usen la vía subcutánea para la medida y puedan por tanto ser utilizados en escenarios ambulatorios. En la actualidad no existe un sistema electromecánico que emule el comportamiento del páncreas que libere insulina con el estímulo de la concentración de glucosa.

Debido a estos efectos, en un sistema de control será imposible evitar las excursiones postprandiales y habrá riesgos por hipoglucemia. Uno de los problemas que se presentan a la hora de diseñar un sistema de control para controlar los niveles de glucosa son los retardos. Existe un retardo en la medida de la glucosa, la medida que se obtiene con el sensor no es la medida real en ese instante de tiempo sino una medida de glucosa anterior debido a que esta medida se realiza por vía subcutánea. A este retardo se debe añadir los retardos producidos por la absorción y acción de la propia insulina debido al transporte de esta hasta el torrente sanguíneo. Todo ello sumado hace que un sistema realimentado tenga largos periodos transitorios e incluso inestabilidades que hacen difícil controlar.

Según Klonoff un páncreas endocrino artificial es un dispositivo construido con materiales sintéticos y que sustituye la función endocrina del páncreas. Dentro del dispositivo se ejecutaría cada cierto tiempo un algoritmo de control que determina la cantidad de insulina necesaria utilizando la medida de la glucosa subcutánea como fuente de información principal. La definición anterior es idealista y aún se deben superar ciertos problemas técnicos como los que se señalan a continuación:

- **Sensores CGM:** corta vida útil, necesitan calibración frecuente, tienen poca precisión, presentan un retardo respecto a la glucosa intravenosa y complicaciones como inflamación, fibrosis o incluso rechazo.
- **Administración de dosis de insulina:** el resultado es muy dependiente de la zona de infusión, la administración no es fisiológica puesto que se realiza vía subcutánea lo que implica retardos de absorción, existe degradación de la insulina en los depósitos de las bombas.
- **Algoritmos de control:** hasta hoy, utilizan solo la insulina como variable de control de descenso glucémico, por lo que por ejemplo, después de una comida y ante la posibilidad de que se administren dosis no adecuadas por exceso, no se puede reaccionar ante una hipoglucemia, lo que compromete la integridad de la persona con diabetes. Son muy influyentes por el ruido, lo que puede dar lugar a respuestas a falsas ingestas (especificidad) y deben ser muy sensibles a la subida de la glucosa por una ingesta (sensibilidad).
- **Integración:** en la actualidad la tecnología es cara y no existe un único dispositivo que conforme el páncreas endocrino artificial. Se precisa tener en un mismo dispositivo el monitor del sensor, la bomba de insulina y un sistema digital para la ejecución del algoritmo de control y debe de permitir la intervención del paciente en casos de emergencia.



Figura 1.9. La topología muestra un control de la diabetes en lazo cerrado en el que el paciente no intervendría en la administración de insulina, por lo tanto se lograría que la persona se relajara en cuanto a los cálculos de las dosis de insulina que el paciente realiza habitualmente en CSII.

Un páncreas endocrino artificial debería de estar compuesto por dos módulos básicos, uno para el control de insulina que funcionaría exclusivamente con glucosa y otro para la prevención de hipoglucemias que estaría formado por un sistema de seguridad que tendría en cuenta la glucosa y la insulina presente en el organismo IOB. Debería conseguir con la ruta SC-SC evitar la hiperglucemia postprandial sin fluctuaciones de consideración y evitar el riesgo de hipoglucemia, manteniendo la glucosa del paciente en torno a la glucosa que se ha fijado como referencia. Por tanto en el planteamiento de los métodos de control metabólico hay que cuidar más el aspecto de qué hace el algoritmo que cómo lo hace.

Para la realización exitosa del sistema de regulación automática de la glucosa o lazo cerrado es necesario disponer de un sensor de glucosa, una bomba de infusión de insulina y un algoritmo de control automático y la ventaja fundamental sobre la solución médica del trasplante es que evita los tratamientos inmunodepresivos de por vida.

El objetivo principal del páncreas endocrino artificial es hacer que el paciente se independice, en la mayor medida posible, de su enfermedad, o atenderla ya no en la toma de decisiones sobre las dosis de insulina, sino sólo en el mantenimiento del sistema electromecánico de infusión, es decir, que el paciente juegue un papel menos crítico en el control de su enfermedad evitando así riesgos por las malas decisiones que pueda tomar. A partir de este momento las funciones que desempeñaría el paciente son la de mantener el sensor de glucosa calibrado en todo momento, comprobar el estado de carga del sistema tanto de baterías como de la bomba de insulina.

Los factores fundamentales para tener en cuenta a la hora de la aplicación de un control en lazo cerrado en diabetes son: la vía de administración, la resistencia a la insulina, el periodo entre administraciones de insulina, el periodo de medida de glucosa, procesamiento de la medida y otros factores como los tiempos de absorción de las dosis.



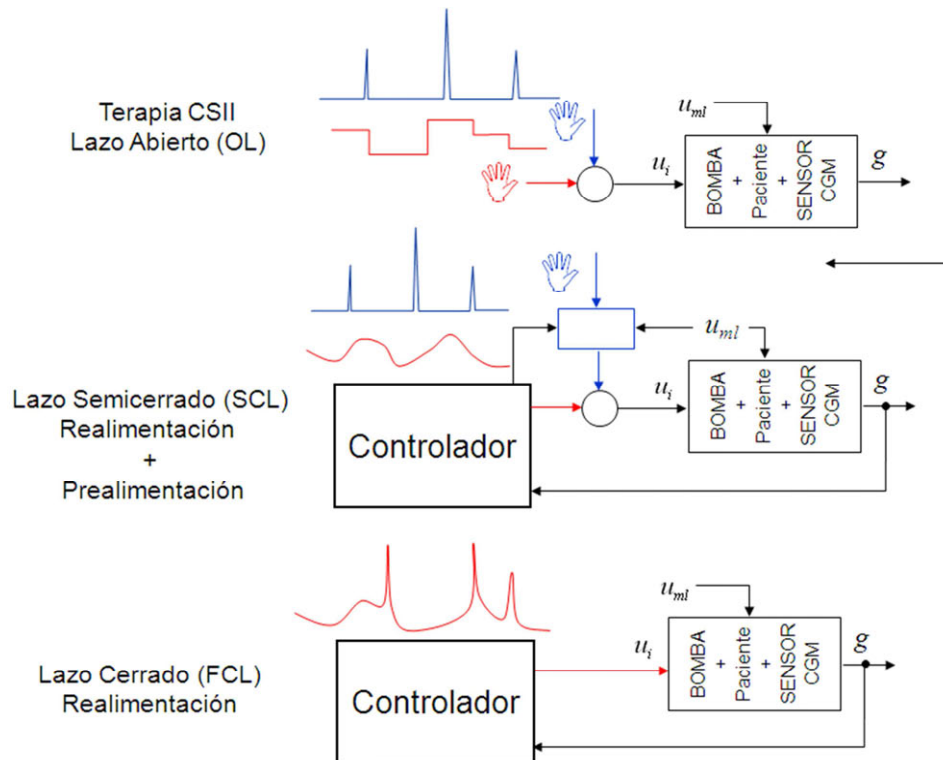


Figura 1.10. Modos de operación de una terapia con insulina. Arriba: lazo abierto (OL). Centro: lazo semicerrado (SCL). Abajo: lazo cerrado (FCL).

La Figura 1.10 muestra las topologías de las diferentes estrategias de control que definirán los diferentes modos de operación de los algoritmos de control metabólico, la línea azul muestra las dosis relativas a las ingestas y la línea roja el perfil basal en OL y SCL ya que en estos casos todavía se distinguen los niveles por la intervención del paciente, sin embargo en FCL la línea roja muestra las dosis administradas y se pierde el concepto de niveles basal y prandial puesto que no hay ningún rasgo diferenciador:

- **Lazo abierto:** (*Open Loop*) sólo se puede realizar el control metabólico en ausencia de perturbaciones y asumiendo que el control es válido, es el uso tradicional con MDI y CSII; rara vez usa medida continua y las infusiones están previamente programadas; sin realimentación, el lazo finalmente se cierra con la actuación del paciente o del especialista; los modelos pueden utilizarse para obtener una respuesta simulada de la terapia aplicada.
- **Lazo cerrado:** (*feedback o FCL-full Closed Loop*) utiliza un sensor CGM complementado con glucómetro; no requiere la intervención del paciente en el cálculo de las dosis de insulina ya que la variable controlada (glucosa) se transmite de forma directa o indirecta hacia la entrada, generando una señal de control (dosis). El control se aplica en tres fases: medida de glucosa, cálculo de la dosis e infusión, interaccionando en vía subcutánea. Uno de los grandes problemas del control realimentado son los retardos, que imprimen grandes oscilaciones e incluso inestabilidad. La solución ante este tipo de efectos es el control predictivo, la predicción de variables y episodios hiper o hipoglucémicos o el lazo semicerrado.

- **Lazo semicerrado:** (*feedback + feedforward o SCL-Semi Closed Loop*): el lazo cerrado con realimentación de la glucosa se dota con una prealimentación para que las dosis de insulina no sólo sean calculadas por la variable controlada sino también por otros factores que generalmente dependen de la señal de referencia o de las perturbaciones. Se permite la intervención del paciente avisando al sistema que va a producirse una perturbación (ingesta o ejercicio). Para poder actuar con éxito en un sistema con retardo es necesaria la predicción de las perturbaciones (Fisher, 1991). Por tanto es un algoritmo con “predicción manual” o en funcionamiento semiautomático.

### 1.3.2.1. La regulación reactiva PID

El PID es un regulador ampliamente utilizado en la industria por simplicidad, flexibilidad y fácil sintonizado, que no siempre necesita la explicitación de un modelo ya que generalmente se utilizan reglas empíricas.

Un regulador PID puede modelar el sistema metabólico no patológico, ya que en ruta IV-IV describe la respuesta multifásica de la producción de insulina por el páncreas a un cambio instantáneo de glucosa en sangre, situación que no identifica la absorción de glucosa mediante una ingesta. La respuesta del controlador PID se compone de la suma de tres componentes que reaccionan lentamente a la glucosa, inmediatamente a la glucosa y/o a la velocidad de cambio de la glucosa, en la Figura 1.11 se muestra de forma gráfica la analogía.

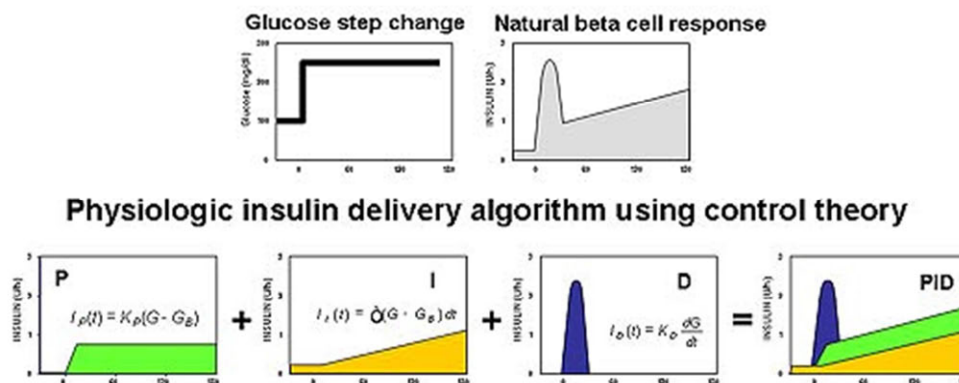


Figura 1.11. Analogía entre la respuesta multifásica de las células- $\beta$  y las acciones de control PID.

El primer sistema mecánico de la historia que se puede catalogar como páncreas artificial lo fabricó Clemens en 1977, se llamaba Biostator era un equipo experimental y de grandes dimensiones, de uso clínico limitado a la terapia intensiva, durante pocos días, orientada a la caracterización metabólica del paciente y al tratamiento de emergencias metabólicas durante intervenciones quirúrgicas. La sangre se extraía continuamente de una de las venas del paciente para registrar medidas de glucosa en intervalos de pocos minutos. Estas medidas se procesaban en un ordenador que enviaba órdenes a un dispositivo que introducía insulina por otra vena, lo que obligaba a mantener al paciente en observación clínica continuada. Estaba compuesto por tres elementos: un analizador intravenoso de glucosa, un ordenador/controlador para el cálculo y control de la infusión de insulina o dextrosa, y un sistema de infusión intravenosa multicanal.



Los algoritmos de control del Biostator permitían la selección de un rango de opciones basadas en modos de control proporcional y derivativo. El modo de control estático era una función no lineal del nivel de glucosa en sangre medido, mientras que la función derivativa era directamente proporcional al ratio de cambio. Posteriormente se utilizan modelos de predicción para minimizar un error que dependía de las ganancias del controlador lo que hace pensar en la primera aplicación adaptativa de un algoritmo de control metabólico en lazo cerrado que se probó con un equipo portátil tipo mochila intravenosa-intravenosa.

Steil aplicó en 2006 un algoritmo PID usando la ruta SC-SC a un grupo de pacientes obteniendo unos resultados aceptables en un escenario hospitalario muy controlado. Los parámetros del controlador (ganancias) se adaptan con eventos relacionados con el paso del tiempo y las tendencias de la glucosa. También tiene un procedimiento para realizar el cambio de terapia a lazo cerrado desde CSII, en el que la ganancia proporcional la relaciona con el peso del paciente y con la media de insulina de los tres días previos al cambio de control OL a CL.

Otra aplicación clínica con PID fue el trabajo de Chee en 2003, utilizó infusión intravenosa y sintonizaba el regulador cada hora a través de una clasificación en regiones de la glucosa intravenosa; el controlador era una variante no lineal del PI, donde se conectan y desconectan las acciones de control en función de algunas condiciones; además dispone de un procedimiento de inicialización del controlador desde la terapia CSII.

Como el control glucémico en lazo cerrado habitualmente es un control unilateral, para evitar las hipoglucemias una táctica utilizada en los controladores que dependen de un error como es el PID, es elevar el nivel de referencia (valor ideal de la normoglucemia) lo que tiene como consecuencia un aumento de la glucemia media, alejando el control glucémico respecto de la acción médica ideal y comprometiendo la seguridad de la terapia por hiperglucemias.

El control reactivo a un error puede tener problemas de estabilidad cuando en el bucle de control aparecen retardos en la dinámica insulina-glucosa, no controlan el pico postprandial de la glucemia debido a una ingesta, la hiperglucemia postprandial es habitual y debido al retraso, posteriormente se induce un periodo de hipoglucemia “postprandial”, al no existir una administración exógena de glucosa. Para evitar las fluctuaciones debidas a los retardos se recurre a otros mecanismos como los sistemas híbridos que actúan de forma diferente en estado basal que estado postprandial o que el paciente intervenga avisando de cuándo va a ocurrir la ingesta.

Para mitigar los efectos de los retardos en el uso del PID se recurre a técnicas predictivas sobre el regulador o sobre variables del mismo. Sí parece haber cierto consenso entre la comunidad científica es que los algoritmos de control en lazo cerrado o *feedback*, deben de ser complementados con la pre-alimentación (*feedforward*) con la intención de anticipar al controlador de las posibles perturbaciones o cambios en la consigna (Target o señal de referencia), de esta forma el control metabólico se puede considerar como una acción clínica.

La acción integral juega un papel fundamental ya que en ausencia de perturbaciones anula los errores en régimen estacionarios, pero en el control de la glucosa existe un desbalanceo puesto que por el efecto de las ingestas el error de control no equilibra el tiempo en el que es positivo o negativo en un día, esta es una de las razones por la que la acción integral no es utilizada. Los retardos también influyen de forma negativa puesto que las acciones de control como respuesta a las perturbaciones no están sincronizadas.

### 1.3.2.2. Otros controladores

Un controlador MPC está basado en un modelo personalizado a cada paciente, en una función de coste que hay que optimizar y de unas restricciones para evitar los episodios de hipoglucemia.

El MPC es muy dependiente de lo fiable que sea el modelo, pero este es necesario para predecir los valores de los estados futuros y de la glucosa, en función de los valores actuales o pasados. La “bondad” del controlador depende de si el modelo se adapta a los cambios del paciente o si aprende de sus hábitos diarios y minimiza el efecto de los retardos de absorción y transporte de la ruta SC-SC.

La gran ventaja frente a la regulación PID es que no tienen una señal de error de gobierno para la obtención de las dosis a administrar, utilizan el pasado de las dosis administradas de insulina con la medida actual de la glucosa para predecir la siguiente dosis, por ejemplo, Parker et al. en 1999 aplicó el MPC en simulación para el control de la glucosa en sangre utilizando la vía SC-IV e identificando el modelo con datos reales de dosis y de medida ruidosa. Al igual que el PID, es un control unilateral por lo que hay que realizar un buen diseño de las limitaciones sobre las dosis calculadas, también conocidas como restricciones, que se aplican a la administración de insulina directamente e indirectamente sobre la variable controlada.

Una importante estrategia de control basada en modelo es el control por modelo interno (IMC) para obtener la mínima variabilidad sobre la glucemia. IMC propone que la infusión de insulina sea introducida de igual manera al paciente y a un modelo del sistema glucohomeostático, que estarán colocados en paralelo. Las salidas de ambos sistemas son comparadas y esta comparación se usará como realimentación del sistema. Una variante del control IMC es el predictor Smith, en el que se aplica un doble lazo de control sobre un modelo, para controlar sistemas con gran retardo. Uno de los lazos no está afectado por el retardo mientras que el otro realimenta un error que en el instante actual no es más que la diferencia de las salidas del modelo y el sistema controlado (la planta) en un tiempo atrás igual al retardo introducido.

Una variante del control IMC ha sido propuesta por Abu-Rmieleh para controlar la glucosa en sangre, el controlador está formado por una combinación de un IMC, la técnica SMC (*Sliding Mode Control*) y una prealimentación para mejorar las compensaciones a las perturbaciones por ingestas.

### 1.3.2.3. Sistemas de seguridad

Debido a que los sistemas en lazo cerrado en diabetes sólo utilizan la hormona insulina para realizar el control metabólico, es necesario dotar a los métodos de control de un sistema de seguridad para proteger la integridad del paciente ante inconsistencias prácticas como son: dosis elevadas, dosis negativas, protección ante hipoglucemias y obstrucciones en el catéter de insulina o falta de medida.

Hay que realizar un buen diseño de las limitaciones sobre las dosis calculadas, también conocidas como restricciones. Pero por el hecho de ser un control unilateral los algoritmos de control deben de ser muy poco “agresivos” evitando al máximo sobreoscilaciones, por tanto las ganancias deben de ser menores que las elegidas para un comportamiento óptimo, con el fin de mantener las dosis de insulina dentro de unos rangos de seguridad. Además la glucosa que se elija como referencia debe de ser elevada inevitablemente para evitar los episodios de riesgo por hipoglucemias.

El problema principal es realizar una protección ante hipoglucemias, incluso en terapias CSII se presenta un gran riesgo de padecerlas en periodos nocturnos, por lo que se ha diseñado un algoritmo de alarmas basado en un algoritmo de predicción de hipoglucemias que se utiliza para la disminución del ratio de infusión basal y para suspender la infusión de la bomba. Cuando la predicción sobrepasa unos umbrales las alarmas se disparan y para una mejor detección sería aconsejable tener en cuenta además la insulinemia (IOB-*insulin on board*), horizontes de predicción más lejanos del presente, recalibración del sensor continuo antes de acostarse y tener en cuenta los cambios de sensibilidad. Una vez detectada la hipoglucemia un factor muy importante es determinar el tiempo de suspensión de la bomba.

El inconveniente principal de estas técnicas es que puede inducir posteriores oscilaciones de la glucosa cuando el ratio es alto para mantener el target, que se reducen con la consideración de que la IOB no debe superar un determinado valor.

El regulador PID de Cengiz suspende automáticamente las dosis de insulina sin realizar una predicción de hipoglucemias. Por tanto se suspendería la bomba cuando la suma de las tres componentes sea menor que cero, casos que ocurren cuando la acción derivativa es muy negativa por un descenso de la glucosa o cuando los valores de la glucosa están por debajo del valor de referencia, en la que predomina la componente proporcional negativa. En la Figura 1.12 se muestra como mientras la bomba está suspendida el cambio negativo de glucosa tiende a anularse. Los triángulos representan las ingestas, la línea continua de la gráfica superior indica la medida continua (los círculos representan las medida de glucómetro), la línea continua de la gráfica inferior representa el ratio de infusión.

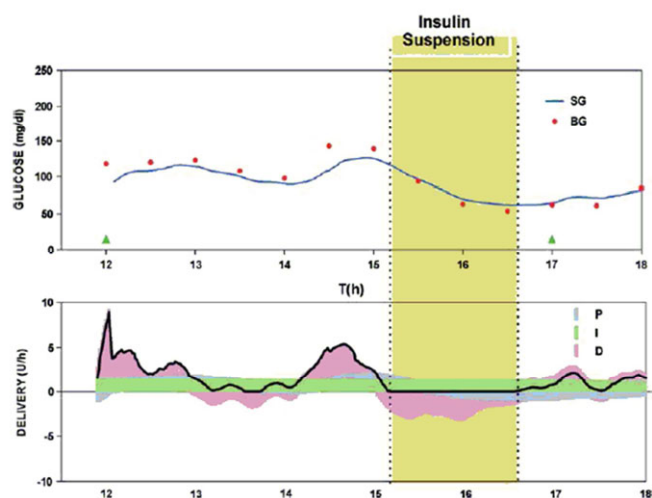


Figura 1.12. Glucosa e insulina infundidas con un algoritmo de control con suspensión de bomba sin predicción de hipoglucemia.

Otra solución para intentar evitar la hipoglucemia se denomina *brakes* (“frenado”) que evalúan el riesgo mediante los valores de glucosa y reducen la administración de insulina de forma sincronizada cuando la glucosa se acerca a un umbral.

En general, todos los sistemas deberían de ser diseñados para la prevención de las hipoglucemias y no para realizar acciones correctivas sobre el ratio de infusión propuesto por el algoritmo de control.

## 1.4.El modelado del metabolismo de la glucosa

El objetivo del modelado clásico de los sistemas metabólicos es describir y representar matemáticamente los procesos químicos y de control en los sistemas biológicos, ya sea con propósitos simplemente descriptivos, predictivos o de explicación de los procesos. Las relaciones matemáticas entre las variables del modelo deben corresponderse con el sistema real en un grado adecuado a los propósitos para los cuales ha sido confeccionado y bajo las circunstancias para las cuales se supone válido. Entre las aplicaciones más habituales de los modelos metabólicos, se pueden encontrar:

- **Estimación de variables internas:** al paciente, inaccesibles desde el exterior, por ejemplo la concentración de insulina en la sangre.
- **Predicción de la glucosa:** como respuesta a la insulina en un tiempo futuro, calculada en función de unas entradas y unas variables biológicas, por ejemplo se han usado para realizar predicciones utilizando valores de insulina o para predecir la glucemia o concentración de glucosa en sangre después de una ingesta.
- **Simulación de pacientes:** que permiten la estimación de la dinámica de la glucosa-insulina de un paciente sin la necesidad de experimentar físicamente sobre él en las fases de ensayo de nuevos tratamientos, en muchos métodos de control se utilizan los modelos como conocimiento previo. Hacer pruebas de los algoritmos de cálculo de dosis de insulina sobre pacientes reales es algo sumamente complicado que entraña numerosos riesgos y que exige que dichos algoritmos hayan sido probados exhaustivamente con anterioridad en simulación. También se usan para una explicación didáctica de la fisiología y patología, en general de cualquier sistema del cuerpo humano.

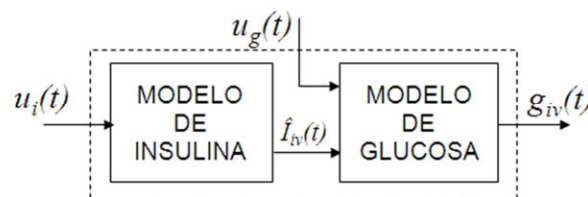


Figura 1.13. Modelo del sistema glucorregulatorio compuesto por dos sub-modelos: insulina y glucosa.

Independientemente del modelo utilizado, el sistema glucorregulatorio se puede esquematizar a través de un diagrama de bloques en el que su salida sea la glucosa y como entradas principales las dosis de insulina y las ingestas de alimentos, el ejercicio físico y otras generalmente no se consideran por simplicidad del modelo. Una topología se presenta en la Figura 1.13, en la que se muestra como salida la glucosa en sangre ( $g_{iv}$ ); como entrada las dosis de insulina ( $u_i$ ); como perturbación las ingestas de alimentos ( $u_g$ ) y como variable interna la concentración de insulina en sangre ( $\hat{I}_{iv}$ ).

El modelo tiene en cuenta los siguientes aspectos que son los más importantes de los que intervienen en la dinámica glucosa insulina:

- La insulina presente en la sangre es de origen externo, por lo que habrá que modelar un sistema de absorción e incorporación de insulina mediante inyecciones o infusiones subcutáneas. Esto es considerado como una entrada controlada al sistema.
- Hay que considerar la incorporación de carbohidratos por vía digestiva como entrada exógena al sistema, modelando los mecanismos de absorción hacia el torrente sanguíneo.

Con la aproximación del modelo conceptual presentado en la, la dinámica de la glucosa-insulina e ingestas se caracteriza considerando transportes de masas hacia y desde el flujo sanguíneo causados por los siguientes fenómenos fisiológicos:

- **Balance hepático:** producción en periodos de ayuno o almacenamiento tras una ingesta, sensible a la concentración de insulina y de glucosa.
- **Consumo periférico dependiente de la insulina:** los tejidos necesitan energía para su actividad, tiene una alta sensibilidad a los cambios de concentración de insulina.
- **Consumo periférico independiente de la insulina:** aporta energía al sistema nervioso central, principalmente. En el caso de una hipoglucemia no puede ser alimentado y por eso es un episodio muy peligroso.
- **Excreción renal:** el cuerpo humano tiene la defensa natural de eliminación de exceso de glucosa cuando esta sobrepasa un umbral a través de los riñones, no dependiente de la insulina.

## 1.5. Identificación de sistemas

En términos generales, el proceso de identificación consiste en la determinación de un modelo, abarcando tanto a su estructura como a los valores de sus parámetros. Hay dos grandes vías de aproximación para la determinación de la estructura de un modelo: la primera plantea un modelo teórico con una estructura basada en todo el conocimiento de la información que sobre el sistema se tiene *a priori* y la segunda es la empírica o teórico-empírica, que trata de encontrar la estructura del modelo no necesariamente reflejando los procesos físicos-químicos subyacentes.

Generalmente, sólo una cantidad limitada de información está disponible a partir de los estudios de la dinámica intrínseca de los sistemas bajo condiciones normales de funcionamiento, por lo que es necesario utilizar aproximaciones empíricas que relacionen las variables de entrada y de salida del sistema. El proceso de definición de un modelo debería de pasar por diferentes fases: diseño, sintonizado y validación.

### 1.5.1. Identificación paramétrica

La identificación paramétrica es una de esas técnicas y pretende obtener una estructura polinomial, racional y lineal con los datos reales que se disponen de ambas

que se agrupan en un vector de regresión que debe ser procesado puesto que los datos estarán acompañados de ruido que no forma parte de la dinámica real, para ello se suelen utilizar filtros paso bajo con una frecuencia de corte adecuada a cada experimento

La gran dificultad en la identificación paramétrica es determinar el orden de los polinomios del numerador y denominador.

Existen una serie de modelos paramétricos a los que se puede recurrir para tratar de ajustar a alguno de ellos la función de transferencia de un sistema real, el modelo ARX (autorregresivo con variable exógena) se ajusta a la estructura dada por la ecuación (1.5.1):

$$(1.5.1) \quad A(q)y(k) = B(q)u(k) + e(k)$$

Donde  $A$  y  $B$  son polinomios;  $q$  es el operador retardo;  $k$  es el tiempo discreto;  $y$  es la salida del sistema real;  $u$  es la entrada exógena y  $e$  el error de modelado.

En este modelo la parte autorregresiva es la componente  $A(q) \cdot y(k)$ , ya que hace referencia a las salidas pasadas del sistema, la componente  $B(q) \cdot u(k)$  representa la influencia de la variable exógena del modelo. Con este modelo se puede representar un sistema lineal, invariante y causal, pero también podría reproducir la dinámica de un sistema no lineal y variante si el modelo cambia dinámicamente sus parámetros (coeficientes de los polinomios  $A$  y  $B$ ) definidos con el vector  $P(k)$  mostrado en la ecuación (1.5.2):

$$(1.5.2) \quad P(k) = [a_1(k) \quad \dots \quad a_{n_a}(k) \quad b_{n_k}(k) \quad \dots \quad b_{n_b+n_k-1}(k)]$$

Donde  $P(k)$  es el vector de parámetros en el instante  $k$ ;  $a_i$  y  $b_j$  son los coeficientes;  $n_a$  y  $n_b$  el número de coeficientes de los polinomios denominador  $A$  y numerador  $B$  de la función de transferencia, respectivamente y  $n_k$  es el retardo.

Los métodos de identificación que funcionan en tiempo real se denominan *métodos recursivos de identificación*, porque los datos medidos del sistema se utilizan una y otra vez, de forma recursiva en cada iteración. Estos métodos son muy útiles para identificar sistemas cuyas características varían a lo largo del tiempo o se ven afectados por perturbaciones que no son constantes. Uno de los métodos más utilizados para identificar modelos en los que los parámetros no son constantes es asumir que su variación es semejante al ruido blanco gaussiano y usar el filtro de Kalman como predictor de los estados de un sistema.

Se han realizado muchos trabajos en torno a la identificación de la dinámica del sistema glucorregulatorio humano, normalmente se han utilizado modelos lineales para ser utilizados por controladores basados en modelo y así poder predecir la concentración de glucosa del paciente, con el fin de calcular la dosis óptima de insulina. Cabe destacar por su interés los siguientes trabajos:

- Fischer utilizó un modelo lineal ARX de segundo orden cuyos parámetros se actualizaban mediante una ecuación recursiva para realizar un control adaptativo autosintonizado.
- Woodruff utilizó una variante del modelo lineal autorregresivo con variable exógena y media móvil considerando un retardo diferente para cada entrada (insulina y dextrosa), los parámetros se actualizaban por técnicas recursivas basadas en el filtro de Kalman: se calcula la ganancia, se actualiza el vector de parámetros, se



actualiza la matriz de covarianza y se efectúa la propagación de las actualizaciones.

- Candas utilizó un modelo autorregresivo de media móvil de alto orden para aumentar el rendimiento de un controlador adaptativo basado en terapias en lazo abierto, los parámetros se actualizaban de forma recursiva.
- McCausland utilizó las estructuras lineales paramétricas con y sin media móvil para el diseño de un sistema de control metabólico experto y adaptativo, utilizando Matlab<sup>TM</sup>. Plantean que la complejidad de modelar la diabetes es un gran reto, agravado además por la variabilidad intra e inter-paciente, por eso se requiere un modelo que se adapte a las variaciones y a los pacientes. La utilización del modelo fue obtener la dinámica del paciente entre medidas de glucómetro. Los modelos fueron obtenidos con experimentos de entrenamiento y de validación, por lo que hubo un proceso previo de recogida de datos.

Los modelos ARX y Box-Jenkins se han aplicado con éxito para identificar el sistema de regulación de glucosa del cuerpo humano. Se han utilizado datos de insulina, ingesta y concentración de glucosa en sangre obtenida mediante el modelo fisiológico de Hovorka para identificar los parámetros de los polinomios que forman los modelos anteriormente citados, considerando como entradas la insulina y las ingestas. Los resultados de la identificación son exitosos, tanto en las estimaciones a partir de modelos de orden bajo como las estimaciones a partir de modelos de orden alto.

Otra aplicación de los modelos autorregresivos en diabetes ha sido la propuesta de un algoritmo de estimación de la glucosa en sangre en tiempo real a partir de la información que ofrece el sensor de glucosa CGM, para mejorar la falta de precisión y facilitar la detección de hipoglucemias.

### 1.5.2. Controlador por modelo interno (IMC)

Esta teoría surgió por la necesidad de controlar sistemas multivariables, sometidos a perturbaciones, para lo cual, el controlador debería tener una estructura distinta a la del regulador clásico, para que además pudiera usarse tanto en sistemas lineales como en sistemas no lineales.

En el dominio de la frecuencia, el propósito del modelo interno es suministrar ceros en el lazo cerrado de control, que cancelen los polos inestables de las perturbaciones y de las señales de referencia.

En la actualidad el control por modelo interno es usado principalmente para el control de sistemas inestables, procesos no lineales, procesos multivariables con dinámicas complejas y procesos con tiempos de retardo muy grandes.

La estructura de control por modelo interno se basa en la teoría del modelo interno que, según lo explicado anteriormente, necesita de un modelo de la planta para poder llevar a cabo el control. La estrategia de control por modelo interno propone un diagrama de bloques, en el que la acción de control es introducida de igual manera a la planta y a un modelo de la planta, que estarán colocados en paralelo. Las salidas de ambos

sistemas son comparadas, y esta comparación se usará como realimentación del sistema.

Además en muchos procesos y sistemas de control poseen retardo entre la su entrada y su salida, por lo que utilizaremos una de las técnicas más utilizadas para llevar a cabo el control de plantas con retardos: el predictor de Smith. Esta estrategia persigue sacar el retardo de la planta fuera del bucle de control, por lo que se hace necesario tener un buen conocimiento de la planta y su retardo. El predictor Smith está basado en el diagrama de bloques de un sistema de control IMC. La diferencia está en el doble lazo de realimentación, y en el modelo de la planta, ya que en este caso se va a separar el retardo del resto del modelo. La diferencia con un sistema de control IMC es, que en este caso, la consigna está modulada no solo por las incertidumbres del modelo de la planta, sino por una predicción de su comportamiento, ya que se le resta también la respuesta del modelo sin el retardo (es decir, el comportamiento futuro de la planta real). De esta manera el regulador tiene información del estado actual y del estado que tendría la planta sin el retardo y puede anticiparse a él.





# 2



## 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



## 2.1. Hipótesis

Las hipótesis que se pretenden demostrar con el desarrollo del presente Proyecto Fin de Carrera son las siguientes:

- **Hipótesis 1:** Es posible formular un controlador en lazo cerrado acondicionado al control metabólico, cuyo modelo interno es el resultado de un algoritmo de identificación on-line. El cual se basa en una entrada de glucosa subcutánea y salida la dosis de insulina que se ha de administrar también por vía subcutánea.
- **Hipótesis 2:** Las limitaciones debidas a la unilateralidad de un controlador que utiliza únicamente la insulina como variable de control pueden minimizarse con la aplicación de un sistema de seguridad que suspenda la administración de insulina y proteja al paciente frente a posibles episodios de hipoglucemia.
- **Hipótesis 3:** Es posible aplicar en la estructura IMC un predictor Smith para reducir los efectos del retardo de la medida prediciendo la variable de glucosa y obtener un control metabólico aceptable en régimen ambulatorio para minimizar la interacción del paciente con su terapia.

## 2.2. Objetivos

El objetivo principal de este proyecto es diseñar un controlador en lazo cerrado por modelo interno para conseguir una regulación robusta del nivel de glucosa en sangre.

El control por modelo interno (IMC), es una estrategia de control robusto, que se basa en realimentar una comparación de la medida real, con la de un modelo del sistema glucorregulatorio. Esta comparación daría información del desconocimiento que se tiene del paciente (incertidumbres) por parte del modelo, las cuales pueden ser utilizadas para obtener el mejor control posible para cada paciente, con un mismo regulador. En este proyecto el modelo se obtendría mediante identificación paramétrica en cada instante de muestreo.

Este principal objetivo se puede descomponer en los siguientes sub-objetivos:

- Familiarización y estudio de la Diabetes tipo 1, sus consecuencias para la salud y las terapias.
- Estudiar las bases de la identificación paramétrica en tiempo real.
- Diseñar un algoritmo de control que basándose en el modelo identificado para que sea capaz de invertir la dinámica de la insulina y glucosa, tratando los problemas que pueden aparecer debidos a la estabilidad y la causalidad de la inversión del modelo identificado.
- Validación de los algoritmos para unos pacientes virtuales, obteniendo sus perfiles glucémicos y de insulina, así como los datos estadísticos y sus histogramas para compararlos con la terapia en lazo abierto, prescrita por el médico.
- Diseñar una estrategia que asegure la seguridad del paciente fijando unas restricciones que limiten las dosis propuestas por el controlador que eviten los episodios de hipoglucemia y reduzcan al máximo los episodios de hiperglucemia.
- Diseñar una topología IMC con Predictor Smith que minimice los efectos del retardo de la medida.



## **3. METODOLOGÍA**



### 3.1.Introducción

Un controlador en lazo cerrado debería eliminar, o al menos minimizar, los riesgos que existen en las decisiones tomadas por los pacientes en su control de la glucosa. Para ello intenta que el paciente no intervenga, o lo haga mínimamente, en las decisiones de administración de insulina sino que el sistema proponga las dosis necesarias para mantener el estado de normoglucemia, tanto en el periodo basal como en el periodo postprandial.

El método planteado se define como controlador por modelo interno (IMC) que tomará la diferencia entre la señal obtenida, entre la comparación de la glucosa del paciente y la glucosa del modelo, y un target fijado (glucosa de referencia). El resultado entregará la dosis de insulina necesaria en cada instante para que el paciente obtenga la glucosa target, independientemente del estado metabólico y de las perturbaciones por ingestas y/o ejercicio físico. El método consistirá en invertir los parámetros obtenidos mediante un algoritmo de identificación de la dinámica glucosa-insulina, en cada instante de muestreo (identificación on-line).

El controlador hará uso de un identificador paramétrico ARX de orden  $n_a$ ,  $n_b$ ,  $n_k$  que tomará como entradas la glucosa subcutánea y la dosis de insulina administradas, dando como salida un vector de parámetros del sistema identificado para su posterior inversión, con la que se definirá para cada instante de muestreo una función de transferencia lineal y causal de la dinámica glucosa-insulina.

Anteriormente se describió la estructura para el IMC, ahora se va a mostrar en un diagrama de bloques su topología. Las dos más usadas son las que se muestran a continuación.

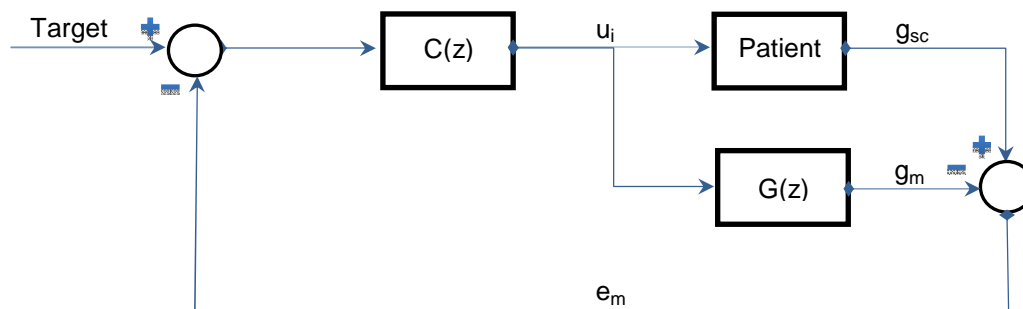


Figura 3.1. Diagrama de bloques del IMC\_1ª versión

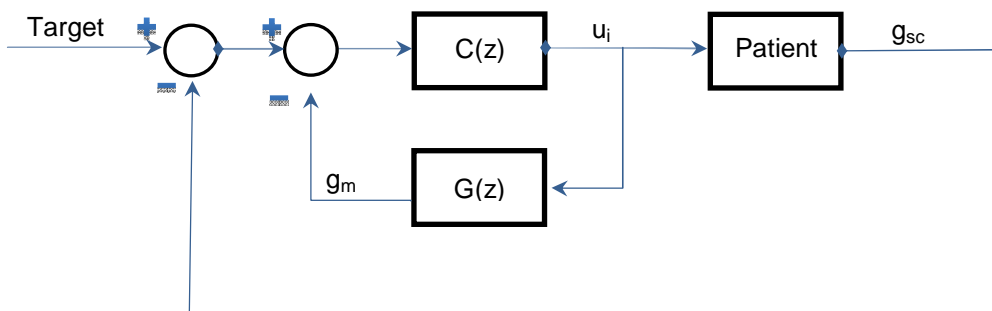


Figura 3.2. Diagrama de bloques del IMC\_2ª versión



A continuación, en la Figura 3.3 se refleja que el controlador por modelo interno se puede entender como un lazo de control clásico realimentado, dentro de otro lazo cerrado, tal y como se puede apreciar en la Figura 3.2.

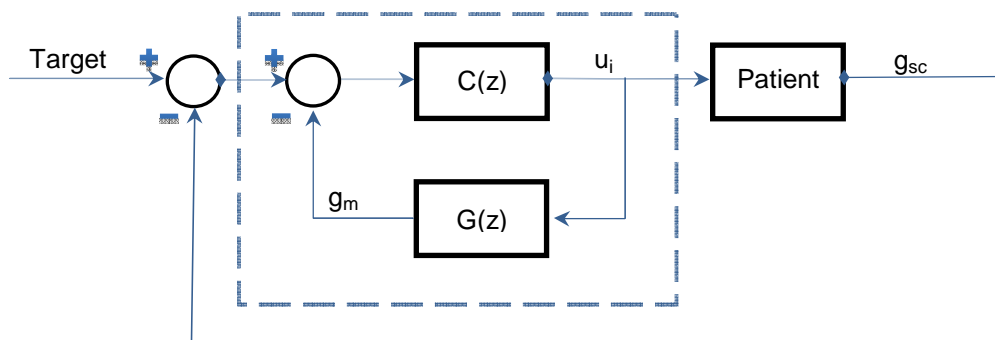


Figura 3.3. Diagrama de bloques del IMC\_2ª versión

## 3.2.IMC clásico-CL

### 3.2.1. Introducción

Se va a describir el método de diseño escogido para el controlador por modelo interno el cual es con 1 grado de libertad. Los grados de libertad se refieren al número de reguladores que se necesitan para llevar a cabo el control.

A partir del diagrama de bloques de la Figura 3.1 se seguirá la estrategia para el diseño. En el diagrama, la acción de control es introducida por igual a la planta y al modelo de la planta, y la salida de la planta es comparada con la salida del modelo. Esta información  $e_m$  puede considerarse como la información perdida en el modelo de la planta (desconocimiento o incertidumbre), y puede usarse para llevar a cabo el control de la planta. Esto es posible haciéndolo de la misma manera que en el control clásico, como puede verse en el diagrama de bloques de la Figura 3.1, restando a la consigna la realimentación. Puede observarse que si el regulador  $C(z)$  es la inversa del modelo de la planta  $G(z)$ , y este es una representación exacta de la planta, el control perfecto es posible (se elimina el error en régimen permanente). Pero es prácticamente imposible que el modelo de la planta  $G(z)$  sea una representación exacta de la planta en nuestro caso el paciente.

De todas formas, las diferencias entre el modelo de la planta y la planta real pueden ser minimizadas, ya que, tal y como dice la teoría del modelo interno, estas diferencias suelen darse en las altas frecuencias de la respuesta en frecuencia del sistema. Con lo cual, si se coloca un filtro paso bajo puede atenuarse estos efectos. Por esta razón, el regulador del control por modelo interno estará formado por un filtro paso bajo colocado en serie con la inversa del modelo de la planta. Este filtro además será el que permita alcanzar un determinado comportamiento en el régimen transitorio. En la Figura 3.4 se muestra el regulador:

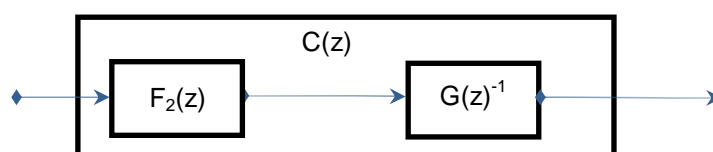


Figura 3.4. Filtro paso bajo y la inversa de la planta.

Se observa que si el modelo de la planta es totalmente invertible, el diseño del regulador no es complicado, consiguiendo un muy buen control sobre la planta. Sin embargo, si el modelo de la planta no es fácilmente invertible, habrá que separar la parte invertible de la no invertible, y en el regulador solo se podrá implementar la parte invertible.

### 3.2.2. Identificación

Se va a utilizar una identificación paramétrica basada en un modelo autorregresivo ARX, que aplicada al sistema glucorregulatorio, relaciona la glucosa, las dosis de insulina y el error de modelado como muestra la ecuación (3.2.1):

$$(3.2.1) \quad A(q, k)g_{sc}(k) = B(q, k)u_i(k - n_k) + e_m(k)$$

Donde  $A$ ,  $B$  y  $C$  son polinomios;  $q$  es el operador retardo;  $k$  es el tiempo discreto;  $g_{sc}$  es la glucosa subcutánea medida por el sensor y  $u_i$  son las dosis de insulina.

En la ecuación (3.2.2) se presenta la ecuación de regresión lineal del sistema identificador, expresada de dos formas diferentes (compacta a través de los polinomios  $A$  y  $B$ , y mediante sumatorios en los que intervienen los coeficientes de los polinomios y los retardos):

$$(3.2.2) \quad g_m(k|P) = B(q, k)u_i(k) + (1 - A(q, k))g_{sc}(k)$$

$$g_m(k|P) = \sum_{i=1}^{n_a} a_i(k)g_{sc}(k - i) + \sum_{j=n_k}^{n_k+n_b-1} b_j(k)u_i(k - j)$$

Como la dinámica del sistema regulatorio no es constante, se realiza una identificación recursiva cada vez que se disponen datos nuevos de glucosa o insulina, es decir, cada periodo de muestreo ( $T = 5$  minutos) se obtienen nuevos polinomios  $A$  y  $B$ . Y con los coeficientes de esos polinomios se define periódicamente el vector  $P$ .

$$(3.2.3) \quad P(k) = [a_1(k) \dots a_{n_a}(k) \ b_{n_k}(k) \dots b_{n_b+n_k-1}(k)]$$

Una vez obtenido el modelo ARX identificado en el instante actual  $k$ , del que se extraen los parámetros  $P(k)$ ; se construye un vector de regresión con los históricos de las dosis de insulina y medida de glucosa como se muestra en la ecuación (3.2.4):

$$(3.2.4) \quad S(k) = [-g_{sc}(k - 1) \dots -g_{sc}(k - n_a) \ u_i(k - n_k) \dots u_i(k - n_b - n_k + 1)]^T$$

Una vez montado el vector de regresión, la salida estimada  $g_m$ , se calcula con el producto escalar del vector de parámetros  $P$ , por el vector de regresión  $S$ , dando la misma ecuación que (3.2.2).

$$(3.2.5) \quad g_m(k|P) = P(k) \cdot S(k) = g_m(k)$$

En el modelo ARX, se va a utilizar una estimación de la variable  $g_m$ , resultado de la identificación y que diferirá de  $g_{sc}$  en el error de modelado:

$$(3.2.6) \quad g_m(k) = g_{sc}(k) - e_m(k)$$

Con el vector de parámetros  $P$ , se puede montar la función de transferencia en  $z$  del modelo del sistema glucorregulatorio (concretamente la dinámica glucosa-insulina) como se muestra en la ecuación (3.2.7):

$$(3.2.7) \quad G(z, k) = \frac{g_{sc}(z, k)}{u_i(z, k)} = \frac{\sum_{j=nk}^{nk+n_b-1} b_j(k) z^{-j}}{1 - \sum_{i=1}^{n_a} a_i(k) z^{-i}} = \frac{b_{nk}(k) z^{-nk} \prod_{j=1}^{n_b-1} (z - c_j)}{\prod_{i=1}^{n_a} (z - p_i)}$$

Donde  $G(z, k)$  es la función de transferencia en el instante  $k$  en tiempo discreto; y son los coeficientes,  $n_a$  y  $n_b$  el número de coeficientes de los polinomios  $A$  y  $B$ ,  $n_k$  es el número de retardos del sistema,  $c_j$  y  $p_i$  son los ceros y los polos del sistema, respectivamente.

### 3.2.3. Procesado de la estabilidad

La función de transferencia de  $G(z, k)$  se puede descomponer en una ecuación con la parte invertible y en otra que contenga la parte no invertible como se muestra en la ecuación (3.2.8):

$$(3.2.8) \quad G(z, k) = G^+(z, k) \cdot G^-(z, k)$$

De forma que  $G^+$  está formado por los polos y ceros estables del sistema:

$$(3.2.9) \quad G^+(z, k) = \frac{\prod_{j=1}^m (z - c_j)}{\prod_{i=1}^n (z - p_i)} \cdot b_{nk}(k) \cdot z^{-nk}$$

Donde  $m$  y  $n$  son el número de ceros y polos estables respectivamente.

Y por tanto  $G^-$  contiene los polos y ceros inestables, siendo  $m'$  el número de ceros y  $n'$  el número de polos. La parte no invertible contendría también adelantos en el caso de los hubiera.

$$(3.2.10) \quad G^-(z, k) = \frac{\prod_{j=1}^{m'} (z - c_j)}{\prod_{i=1}^{n'} (z - p_i)}$$

Para mantener el orden del sistema, debe cumplirse que:

$$(3.2.11) \quad n_b - 1 = m + m'$$

$$(3.2.12) \quad n_a = n + n'$$

Para que el sistema de control sea estable, hay que eliminar los factores inestables, es decir, la parte no invertible del sistema  $G^-$ . Pero al eliminar esos factores, se elimina parte de la dinámica del sistema, y además puede entrar en problemas de causalidad. Por tanto, se van a sustituir los polos y ceros inestables por otros polos y ceros que sean estables, y así se mantiene el mismo orden, pero con el cambio de la dinámica elegida con algún criterio por parte del diseñador.

En lugar de los ceros “inestables” (que tengan módulo mayor que 1) se coloca ceros en  $z=p_0$ , y en lugar de los polos “inestables”, se coloca tantos polos en  $z=p_0$ . Donde  $p_0=0,2679$  es el polo del filtro deseado para una frecuencia de corte de la mitad del ancho de banda de la señal de glucosa (detallado en el Anexo). Por tanto,  $G^-$  pasa a ser de la siguiente forma:

$$(3.2.13) \quad G_E^-(z, k) = K_E \cdot \frac{(z - p_0)^{m'}}{(z - p_0)^{n'}} = \frac{K_E}{(z - p_0)^{n' - m'}}$$

Ejemplos:

$$\left. \begin{array}{ll} \text{Todo estable: } m' = n' = 0 \\ \text{Cero inestable: } m' = 1 \quad n' = 0 \\ \text{Polo inestable: } m' = 0 \quad n' = 1 \end{array} \right\} K_E \neq 1$$

La nueva función de transferencia estable se la denomina  $G_E^-$ . De forma, que ya se puede formar la función de transferencia estable del sistema completo  $G_E$  mostrado en la ecuación (3.2.8):

$$(3.2.14) \quad G^+(z, k) = G_E^+(z, k)$$

$$(3.2.15) \quad G_E(z, k) = G_E^+(z, k) \cdot G_E^-(z, k) = \frac{\prod_{j=1}^m (z - c_j)}{\prod_{i=1}^n (z - p_i)} \cdot b_{nk}(k) \cdot z^{-nk} \cdot \frac{K_E}{(z - p_0)^{n' - m'}}$$

Donde  $K_E$  es el factor de ganancia que asegura que la ganancia estática de  $G_E$ , sea la misma que la del sistema original  $G$ .

$$(3.2.16) \quad K_0[G] = K_0[G_E]$$

$$(3.2.17) \quad K_0[G] = K_0[G^+] \cdot K_0[G^-] = K_0[G_E^+] \cdot K_0[G_E^-]$$

$$(3.2.18) \quad K_0[G] = K_E \cdot K_0[G_E^+] \cdot K_0[G_E^-] \rightarrow K_E = \frac{K_0[G_E]}{K_0[G_E^+] \cdot K_0[G_E^-]} = \frac{K_0[G]}{K_0[G_E]}$$

### 3.2.4. Controlador

El sistema inversor  $C(z, k)$  se encarga de invertir la parte estable del modelo  $G(z, k)$ , asegurando de esta manera que el inversor sea estable. La denominación de  $C(z, k)$  es la mostrada en la ecuación (3.2.19):

$$(3.2.19) \quad C(z, k) = \frac{1}{G^+(z, k)}$$

Desarrollando la función de transferencia de la ecuación (3.2.19) a partir de los factores  $G_E(z, k)$  de la ecuación (3.2.15) se obtiene la función de transferencia  $C(z, k)$  tal como se muestra en la ecuación (3.2.20):

$$(3.2.20) \quad C(z, k) = \frac{z^{nk} \cdot \prod_{i=1}^n (z - p_i)}{b_{nk}(k) \cdot \prod_{j=1}^m (z - c_j)} \cdot \frac{(z - p_0)^{n' - m'}}{K_E}$$

Donde  $b_{nk}$  es el coeficiente relativo a la insulina en el instante actual. Como se aprecia en la función de transferencia del controlador aparece un adelanto que en un principio define un sistema no causal pero es anulado con el filtro  $F_2$ .

$$(3.2.21) \quad F_2(z, k) = \frac{K_f}{(z - p_0)^\lambda}$$

Donde  $\lambda$  es el número de polos que introducimos para cumplir la causalidad.

Para asegurar la estabilidad, este sistema sustituye los factores inestables (polos y ceros), los que están contenidos en  $G^-(z,k)$ , del sistema identificado por otros colocados a una frecuencia elegida de acuerdo a la dinámica de la glucosa, esta frecuencia define un filtro paso-bajo de orden adecuado.

Para mantener la casualidad del sistema, debe cumplirse que:

$$(3.2.22) \quad \lambda = n' - m' = n_a - n_b + 1 + m - n$$

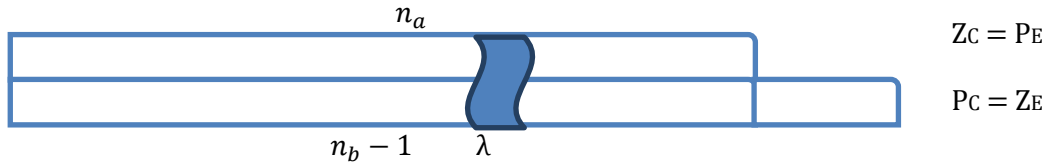


Figura 3.5. Número de valores para los parámetros  $n_a$  y  $n_b$  para mantener la estabilidad

Se realiza el ajuste de ganancias donde  $K_2$  es el factor de ganancia que asegura que la ganancia estática  $KC_o$  (la cual se compone de la ganancia estática del controlador  $C$  y  $K_f$  del filtro  $F_2$ ), sea la misma que la inversa del sistema original  $G$ .

$$(3.2.23) \quad K_f = (1 - p_0)^\lambda$$

$$(3.2.24) \quad KC_o = K_0[C] \cdot K_f$$

$$(3.2.25) \quad K_2 \cdot KC_o = \frac{1}{K_0[G]} \rightarrow K_2 = \frac{1}{KC_o \cdot K_0[G]}$$

Se monta el controlador total  $C_T$ :

$$(3.2.26) \quad C_T(z, k) = \frac{u_c(z, k)}{g_c(z, k)} = K_2 \cdot KC_o \frac{1 - \sum_{i=1}^{n_a} a'_i(k) z^{-i}}{\sum_{j=n_k}^{n_k+n_b-1} b'_j(k) z^{-j}}$$

A partir de los coeficientes de los nuevos polinomios numerador y denominador, ya se puede montar el nuevo vector de parámetros del controlador  $P_{control}$ :

$$(3.2.27) \quad P_{control}(k) = [b'_{nk}(k) \dots b'_{nb-nk-1}(k) a'_1(k) \dots a'_{na}(k)]$$

Comparando la estimación de error de modelado de la identificación  $e_m$ , con la glucosa target se obtiene una glucosa de control  $g_c$  teniendo en cuenta que para el sistema debe ir a la inversa porque para que disminuya los valores altos de glucosa se introduce insulina:

$$(3.2.28) \quad g_c(k) = target - e_m(k)$$

Vector de regresión con la dosis de insulina propuesta  $u_c$  y glucosa de control ya obtenida, la ecuación es la siguiente:

$$(3.2.29) \quad S_{control}(k) = [-u_c(k - n_k) \dots -u_c(k - n_b - n_k + 1) g_c(k - 1) \dots g_c(k - n_a)]^T$$

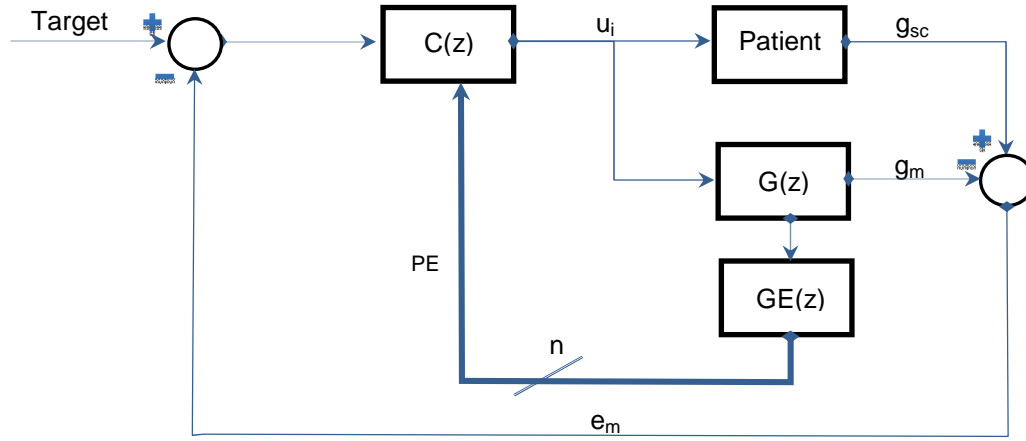


Figura 3.6. Diagrama de bloques del IMC diseñado para la dinámica insulina-glucosa

### 3.3.IMC glucémico-CL

En este apartado se desarrolla las modificaciones realizadas sobre el IMC clásico del apartado anterior para adaptarlo a un sistema válido para el proyecto. La estructura IMC con un grado de libertad y la identificación ARX se mantiene, la modificación principal está en el controlador y la eliminación del uso del estabilizador siendo innecesario para este caso. Se utiliza el modo de control CL.

#### 3.3.1. Controlador

El sistema inversor  $C(z,k)$  se encarga de invertir el modelo  $G(z,k)$ . La denominación de  $C(z,k)$  es la mostrada en la ecuación (3.3.1):

$$(3.3.1) \quad C(z, k) = \frac{1}{G(z, k)}$$

Desarrollando la función de transferencia de la ecuación (3.3.1) a partir de los factores  $G_E(z,k)$  de la ecuación (3.2.15) se obtiene la función de transferencia  $C(z,k)$  tal como se muestra en la ecuación (3.3.2):

$$(3.3.2) \quad C(z, k) = \frac{z^{nk} \cdot \prod_{i=1}^n (z - p_i)}{b_{nk}(k) \cdot \prod_{j=1}^m (z - c_j)} \cdot \frac{(z - p_0)^{n' - m'}}{K_E}$$

Donde  $b_{nk}$  es el coeficiente relativo a la insulina en el instante actual. Como se aprecia en la función de transferencia del controlador aparece un adelanto que en un principio define un sistema no causal pero es anulado con el filtro  $F$ , además asegura la causalidad y elimina componentes de alta frecuencia.

$$(3.3.3) \quad F(z, k) = \frac{(1 - p_0)^\lambda}{(z - p_0)^\lambda}$$

Donde  $\lambda$  es el número de polos del modelo que introducimos para cumplir la causalidad, el cual tiene el valor fijo de uno ya que en este sistema no se realiza el proceso de estabilidad.

Se realiza el ajuste de ganancias donde  $K_2$  es el factor de ganancia que asegura que la ganancia estática del controlador  $C$  sea la misma que la inversa del sistema original  $G$ .

$$(3.3.4) \quad K_2 \cdot K_0[C] = \frac{1}{K_0[G]} \rightarrow K_2 = \frac{1}{K_0[C] \cdot K_0[G]}$$

Comparando la estimación de error de modelado de la identificación  $e_m$  con la glucosa target se obtiene una glucosa de control  $g_c$ :

$$(3.3.5) \quad g_c(k) = target - e_m(k)$$

Utilizando el IMC clásico al introducir un valor de glucosa *target* positivo al controlador le llega prácticamente ese valor, dependiendo de las incertidumbre del modelo. El sistema de control en lazo cerrado intenta que la salida sea ese valor deseado. La salida del controlador inverso será una insulina que será tanto más pequeña cuanto más grande sea el target (ver figura 3.7 centro). Esta descripción demuestra que el control por inversión del IMC clásico no se puede utilizar para controlar la glucosa. Por tanto se ha de formular un nuevo controlador IMC para que cuando aumente la glucosa medida aumente la insulina para conducirla al target (ver figura 3.7 derecha). Como no es viable esta inversión directa, se necesitan evaluar dos casos:

- Si en la glucosa medida  $g_{sc}$  hay una tendencia de subida tendrá que producirse un incremento en la entrada al modelo  $u_i$  para que a la salida se reduzca su valor  $g_{sc}$ .
- Si en la glucosa medida  $g_{sc}$  hay una tendencia de bajada tendrá que producirse un decremento en la entrada al modelo  $u_i$  para que a la salida aumente su valor  $g_{sc}$ .

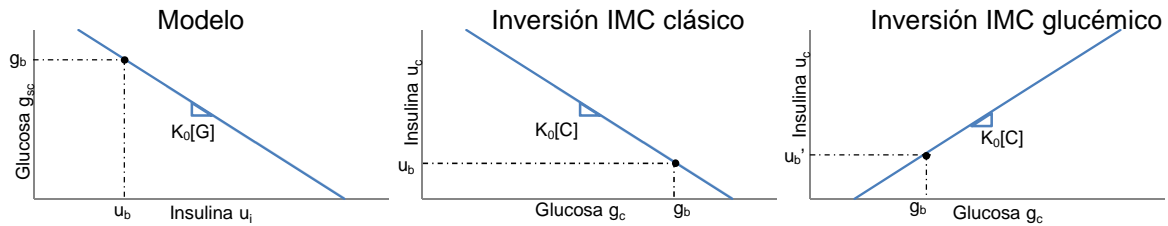


Figura 3.7. Izquierda: Modelo del paciente. Centro: Inversión IMC clásico. Derecha: Inversión IMC glucémico ( $u_c$  es la salida del controlador;  $g_c$  es la entrada del controlador;  $g_b$  es la glucosa basal;  $u_b$  o  $u_b'$  la insulina basal y  $K_0[C]$  la ganancia estática del controlador)

Como la ganancia  $K_2$  de la ecuación (3.3.4) representa la característica E/S del controlador y relaciona la insulina de salida  $u_c$ , insulina propuesta por el controlador, con la glucosa de entrada  $g_c$  se puede obtener la siguiente ecuación para cumplir las premisas anteriores:

$$(3.3.6) \quad u_c(k) = K_0[C] \cdot (g_c(k) - g_b(k)) + u_b'(k)$$

$$(3.3.7) \quad u_b'(k) = u_b(k) \cdot K_{real}$$

Donde  $K_{real}$  es una ganancia la cual se utiliza para ajustar la insulina basal a administrar a cada paciente dependiente de la glucosa de target introducida.

$u_b$  insulina basal a la cual se la ajusta para obtener  $u_b'$ .

$g_b$  glucosa universal de la población de pacientes.

A partir de la insulina basal real  $u_b'$  y la glucosa  $g_b$  se obtiene un punto medio el cual fija para cada paciente por donde se formara la pendiente con la ganancia estática del controlador, dependiente de la entrada de la glucosa de control  $g_c$ .

Posteriormente se añade un sistema de seguridad  $S_f$  de suspensión de la bomba de insulina cual se explicará en un apartado más adelante y un último bloque cuantificador  $Q$  donde se fija la resolución a la que funciona la bomba de insulina.

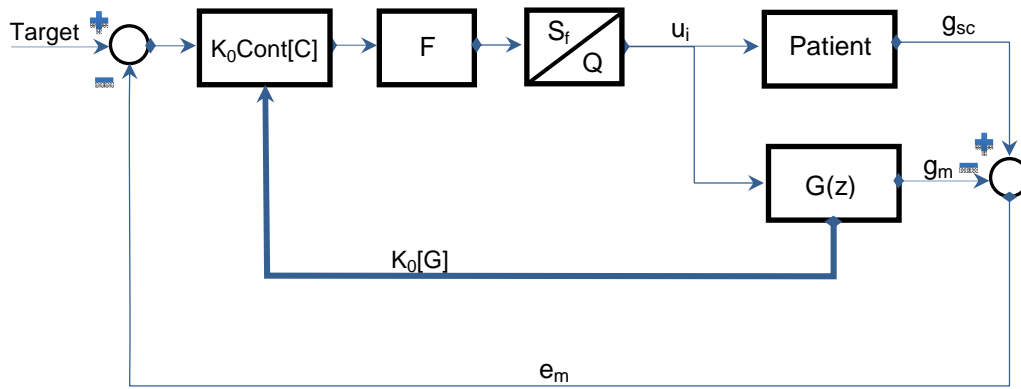


Figura 3.8. Diagrama de bloques del IMC glucémico-CL

### 3.4.IMC glucémico-SCL

Este apartado se basa en el apartado anterior IMC glucémico cambiando el modo de control del sistema a *Semi Closed Loop* (SLC). El paciente interviene en el sistema introduciendo las unidades de insulina relativas a cada ingesta, que definen el bolus priming ( $u_p$ ).

Se propone al controlador que cuando el paciente vaya a hacer una ingesta se infusione una dosis preprandial anticipándose a la subida de glucosa que se va a producir debido a la ingesta. Esa cantidad administrada asociada a la ingesta de *Open Loop* (OL) es del 50% del bolo. Se expresa en la ecuación (3.4.1):

$$(3.4.1) \quad u_{scl}(k) = u_c(k) + 0,5 \cdot u_p(k)$$



En la Figura 3.8 se puede ver la modificación:

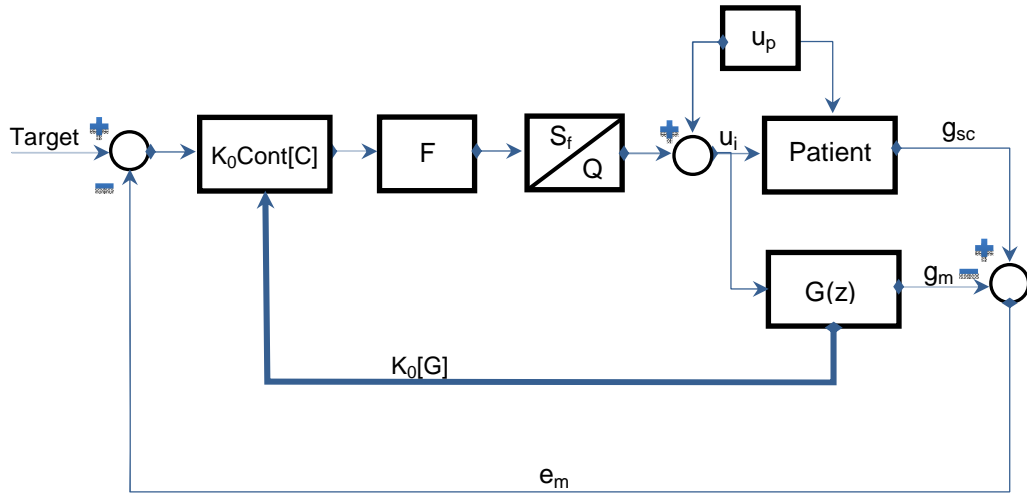


Figura 3.9. Diagrama de bloques del IMC glucémico-SCL

### 3.5.IMC glucémico-SCL con Predictor Smith

Este apartado se basa en el apartado anterior IMC glucémico-SCL añadiendo en el modo de control del sistema, *Semi Closed Loop* (SLC), un Predictor de Smith. La idea se basa en que, al conocer el retardo, es posible predecir el comportamiento del proceso.

Se proponen dos identificadores, uno es el utilizado hasta ahora con el retardo pertinente y el otro utiliza únicamente un retardo separando el retardo del resto del modelo. Con esta idea se forma un doble lazo de realimentación: uno que corresponde con el IMC (el que presenta  $n_k$  retardos) y otro que realimenta la salida anticipada del modelo (predicción). Se detalla en la Figura 3.10:

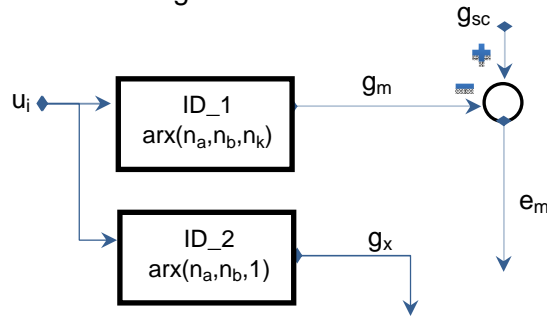


Figura 3.10. Bloques detallados del modelo IMC glucémico-SCL con Predictor Smith

A partir de la Figura 3.10 se puede desarrollar la ecuación (3.5.1). Comparando la estimación de error de modelado de la identificación  $e_m$ , con la glucosa target se obtiene la glucosa de control IMC  $g_{imc}$  de los apartados anteriores:

$$(3.5.1) \quad g_m(k) = g_{sc}(k) - e_m(k)$$

$$(3.5.2) \quad g_{imc}(k) = target - e_m(k)$$

La glucosa obtenida se tiene que comparar con la señal de glucosa del otro lazo de realimentación para obtener la glucosa de control  $g_c$ :

$$(3.5.3) \quad g_c(k) = g_x(k) - g_{imc}(k)$$

En la Figura 3.11 se puede ver la modificación:

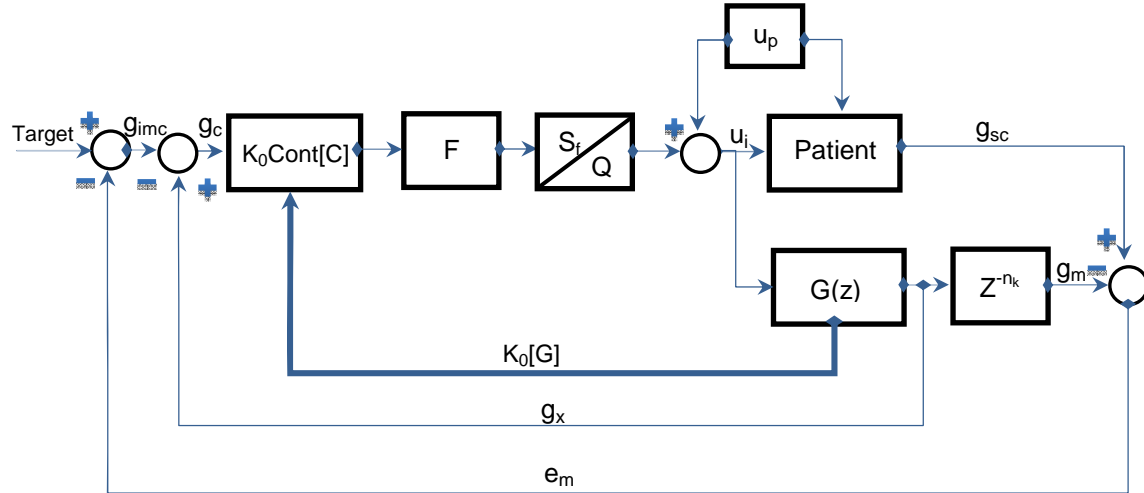


Figura 3.11. Diagrama de bloques del IMC glucémico-SCL con Predictor Smith

### 3.6. Descripción del Sistema de Seguridad

El objetivo principal del sistema de seguridad es prevenir los episodios de riesgo por hipoglucemias debidos a dosis inadecuadas. Está formado por un conjunto de restricciones impuestas a las dosis de insulina para garantizar que cumplan unos determinados condicionantes y así evitar los episodios de riesgo. Su necesidad se debe principalmente a la unilateralidad del controlador que se está proponiendo, es decir, a la ausencia de una variable de control hiperglucemiante, con efectos contrarios a la insulina, como pudiera ser el glucagón.

Se va a utilizar una suspensión de la bomba cuando la glucosa del paciente este por debajo de un umbral de 90 mg/dl y una activación de nuevo cuando la glucosa supere los 85 mg/dl con tendencia de subida. Se evitará la suspensión de la bomba durante los minutos posteriores a la ingesta, con motivo de poder asumir el bolo prandial ingerido por el paciente. Durante el tiempo de suspensión de la bomba, esta administra una cantidad mínima ( $u_b$ ) para garantizar la no obstrucción del catéter cada 30 minutos. Esta cantidad mínima viene fijada por la resolución de la bomba.

Las restricciones del sistema de seguridad propuesto se aplican a la salida del Calculador de Infusiones ( $u_{ef}$ ), y repercute sobre la bomba de infusión limitando la dosis o suspendiendo temporalmente la infusión de la bomba ( $u_i$ ).

### 3.7. Modelo de paciente

El modelo de paciente está formado por un conjunto de ecuaciones que modelan la dinámica de interacción insulina-glucosa intravenosa y otro conjunto que modela el transporte de la glucosa intravenosa al tejido intersticial. Dichos sub-modelos van a ser descritos en detalle en las subsecciones siguientes.

Los experimentos han sido realizados con el simulador “Type 1 Diabetes Mellitus de Padova/Virginia” (T1DMPV) en Matlab/Simulink, el cual puede realizar un análisis del control de glucosa por sujeto a través de unos parámetros seleccionados por el usuario y que son calculados al final de la simulación. Todos los resultados son evaluados entre el inicio de la regulación y el final de la simulación. En este entorno de simulación se pueden definir hasta 30 pacientes; 10 adultos, 10 adolescentes y 10 niños. Los resultados que devuelve, son numéricos y gráficos, por ejemplo sobre las medidas de glucosa que puede crear por individuo o poblacional: glucosa media, glucosa antes y después de una ingesta, tiempo en hipoglucemia, tiempo en hiperglucemia, índice de Kovatchev... Con este simulador se ha utilizado el modelo de paciente de Cobelli centrando los ensayos en la población adulta.

		ADULTS IDENTIFICATION											
PATIENT DATA	100ARX6481Q90R0025P02679	Mean ± SD	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Population
	Age(years)	51,6 ± 16,9	61,0	65,0	27,0	66,0	52,0	26,0	35,0	48,0	68,0	68,0	
	Weight (kg)	86,1 ± 16,6	102,3	111,1	81,6	63,0	94,1	66,1	91,2	102,8	74,6	73,9	
	Maximun Drop (mg/dl/U)	16,2 ± 11,0	8,8	9,2	17,9	42,7	8,2	18,2	26,2	12,3	7,6	10,7	
	Fasting Glucose	142,8 ± 6,3	138,6	136,5	147,1	150,7	142,7	135,6	135,3	143,2	145,1	152,8	
	Basal Ratio (U/h)	1,3 ± 0,2	1,27	1,37	1,43	0,89	1,18	1,72	1,37	1,14	1,13	1,02	
	Optimal Bolus (U/gr)	0,1 ± 0,1	0,10	0,13	0,11	0,06	0,20	0,10	0,05	0,08	0,20	0,20	

Tabla 3.1. Datos de la población de pacientes

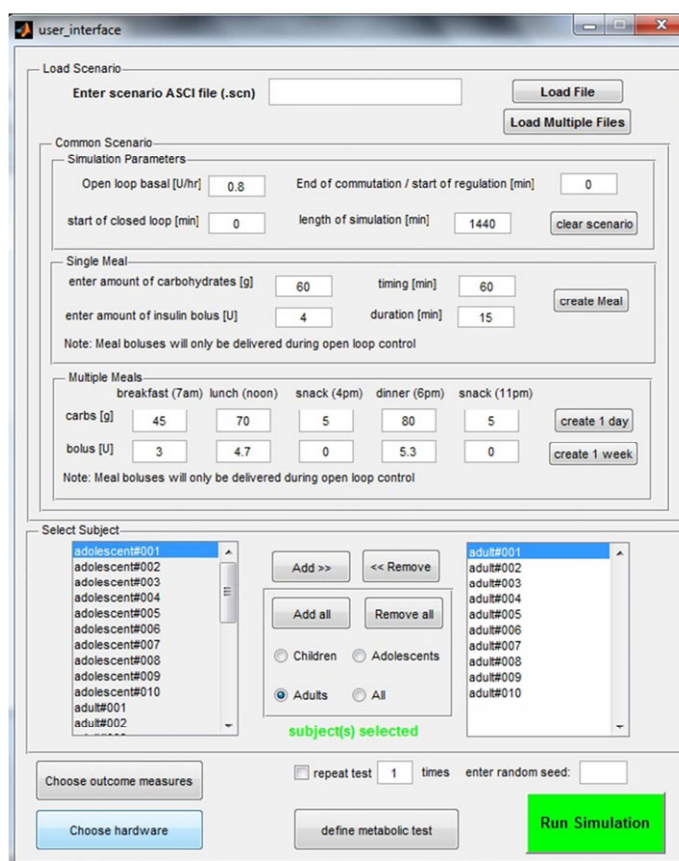


Figura 3.12. Interfaz del simulador

### 3.8. Diseño de los experimentos en simulación

En este apartado se relacionan los diferentes experimentos que se han diseñado para validar o no la metodología propuesta. Los ensayos se realizan sobre la población de adultos del simulador T1DMPV, durante 3 días con un periodo de muestreo de 5 minutos. El objetivo es comparar la terapia en *Open Loop* (OL) con las diferentes modalidades del páncreas artificial planteado con algoritmos en *Closed Loop* (CL), *Semi Closed Loop* (SCL) o en *Semi Closed Loop Smith* (SCL-SMITH). Para ello se tomarán las referencias de los 10 pacientes adultos según el siguiente protocolo: plan de ingestas Tabla 3.2, el mismo para los tres días, basales y bolus priming las ofrecidas por Cobelli y se relacionan en la Tabla 3.1; los datos elegidos para la comparativa son los 288 puntos de glucosa/insulina del tercer día.

	Breakfast(7:45)	Lunch(13:45)	Dinner(19:45)
Carbs [g]	41	60	57

Tabla 3.2. Plan de ingestas de carbohidratos.

Los perfiles en CL/SCL/SCL-SMITH se realizan con el mismo escenario que el elegido para el OL con la salvedad de que solo en el tercer día está activo el algoritmo de control automático.

A continuación se describe un índice con la relación de ensayos a validar:

Modo de control:

- OL
- IMC CL
- IMC SCL
- IMC SCL SMITH

Orden de los modelos:

- Identificador ARX  $n_a$   $n_b$   $n_k$

Objetivo en lazo cerrado:

- Target (80 90 100 110 120)

Filtrado IMC:

- Polo del filtro (0,2679 u 0,1428)

Cuantificación:

- Umbral de glucosa del cuantificador
- Resolución de cuantificador (50 25 1 mU)

Se considera el mejor rendimiento de un algoritmo de control como aquel que mantenga los niveles dentro del rango 70-140 mg/dl en basal y 70-180 mg/dl en postprandial, con la media lo más cercana la glucosa elegida como target de referencia durante las últimas 24 horas de los 3 días de los que constarán todos los experimentos en simulación, con un mínimo mayor que 70 mg/dl y todo ello conseguido con cantidad de insulina menor que en OL.

Teniendo en cuenta los niveles de glucosa en sangre de la siguiente tabla:

Valores de glucemia basal (en ayunas) considerados normales		
Hiperglucemia	Normoglucemia o Glucemia normal	Hipoglucemia
		Inferior a 65 mg/dl.
Superior a 110 mg/dl.	Entre 65-70 y 110 mg/dl.	En general se empiezan a sentir manifestaciones físicas de falta de glucosa cuando la glucemia está por debajo de 65 mg/dl.
Valores de glucemia postprandial considerados normales		
Dos horas después de las comidas la glucemia debe ser inferior a 140 mg/dl.		
En personas con diabetes, se aceptan unos niveles discretamente superiores:		
- En ayunas, hasta 140 mg/dl.		
- Dos horas después de las comidas, hasta 180 mg/dl.		

Tabla 3.3. Niveles de glucosa en sangre

### 3.8.1. CSII: Simulación de la terapia en lazo abierto

El objetivo de los experimentos en OL es obtener las correspondientes terapias CSII donde no se realiza retroalimentación del estado del paciente y se necesita de la intervención del especialista/paciente para su funcionamiento. Se asume que con el ajuste manual de la terapia se consigue el mejor control glucémico posible, por lo tanto los resultados de control glucémico en OL son utilizados para comparar la efectividad de los diferentes ensayos en CL, en SCL y en SCL-SMITH.

### 3.8.2. Experimentos en lazo cerrado

El objetivo principal de los experimentos en CL es validar el modelo y conseguir sin intervención del paciente una estabilidad dentro del perfil glucémico siendo mínimos los porcentajes de tiempo por debajo del umbral de 70 mg/dl y por encima de 180 mg/dl.

Se ha elegido el identificador ARX porque con este modelo se puede reproducir la dinámica de un sistema no lineal y variante ya que en este sistema las características varían a lo largo del tiempo. Además se puede relacionar la variable de entrada de insulina con la de salida de glucosa.

#### 3.8.2.1. Aplicación del IMC clásico

En este apartado se realizan los experimentos con los datos de referencia y se comprueban los resultados exponiendo una conclusión a estos mismos.

### 3.8.2.2. Aplicación del IMC glucémico

En este apartado para los distintos experimentos se ha seleccionado unos “datos de referencia” Tabla 3.4, que se explicará el motivo de su selección en los apartados siguientes.

Datos de referencia				
Target (mg/dl)	Orden ARX	Umbral (mg/dl)	Resolución (mU)	Ancho Banda (mHz)
100	6 48 1	90	25	1,67

Tabla 3.4. Datos de referencia

- Glucosa Target (100)
- Identificador ARX  $n_a n_b n_k$  (6, 48, 1)
- Umbral de glucosa del cuantificador (90)
- Resolución de cuantificador (25 mU)
- Ancho de banda (1,67 mHz)

El sistema de seguridad se ha implementado en el controlador IMC, sobre el sistema de seguridad no se realizan experimentos porque ya se ha observado su eficiencia en otros controladores. [MOL13].

La insulina basal  $u_b$  se fija para cada paciente a partir de las necesidades debido al target que se le suministre al paciente.

Las condiciones consideradas para realizar las simulaciones del algoritmo de control en lazo cerrado con el controlador por modelo interno son las siguientes:

- El periodo de medida es igual al de infusión ( $T_p=T_s=5'$ ), esto significa que por cada adquisición de un dato de glucosa se procede a la infusión de insulina.
- Durante la experimentación se realizan los ensayos modificando los parámetros del controlador, siendo comunes los cambios para todos los pacientes. Los cambios serán los siguientes:
  - Influencia del orden del modelo
  - Influencia de la glucosa de referencia
  - Influencia de la cuantificación de insulina
  - Influencia del filtro
  - Influencia de la intervención del paciente

## Modelo de Referencia

Orden de parámetros: Se usa un modelo paramétrico  $ARX(6\ 48\ 1)$  de referencia. Esta elección es debida a que el pico de absorción de la insulina lispro se produce entre 15-30 minutos y puede mantenerse en la sangre hasta 4 horas después de la infusión.

El primer parámetro " $n_a$ " hace referencia al tiempo de glucosa: 30 minutos. Está elección se debe a que después de una ingesta entre los 30 y 60<sup>3</sup> minutos llega el máximo de glucosa a la sangre. Los controles hay que hacerlos en ese momento para ver el efecto más fiable de las ingestas.

El segundo parámetro " $n_b$ " hace referencia al tiempo de insulina: 4 horas. El objetivo de esta diferencia entre el primer y segundo parámetro es conseguir tener más factores en el numerador del modelo y sea causal la inversión.

El tercer parámetro " $n_k$ " hace referencia al tiempo de retardo: 5 minutos, es el retardo mínimo que permite la función de identificación del *Toolbox* de Matlab.

## Influencia del orden del modelo

En este apartado la simulación se realizará con una terapia de control por IMC en modo CL. En primer lugar se evalúa la identificación con diferentes órdenes.

Influencia del orden del modelo				
Target (mg/dl)	Orden ARX	Umbral (mg/dl)	Resolución (mU)	Ancho Banda (mHz)
100	Datos bajo estudio	90	25	1,67

Tabla 3.5. Influencia del orden del modelo

## Efecto del histórico de la insulina

Influencia del pasado de la insulina considerado para  $ARX(6\ 6\ 1)$ , donde se mantiene el parámetro de glucosa y se reduce el parámetro de insulina al mismo tiempo. Esta modificación hace referencia al tiempo de insulina el cual sobre a los 15-30 minutos se produce el pico de absorción de la insulina lispro.

## Efecto del histórico de la glucosa

Influencia del pasado de la glucosa considerado para  $ARX(2\ 48\ 1)$ , donde se mantiene el parámetro de insulina y se reduce el parámetro relacionado con el tiempo de glucosa a 10 minutos. Con esta modificación se comprueba el efecto en los resultados con muestras obtenidas por el sensor con 10 minutos de retardo.

<sup>3</sup> Disponible en <http://www.penttiraaste.com/web/es/consejos-basicos-para-los-diabeticos.html>, último acceso Diciembre 2013.

## Efecto del retardo

Teniendo una identificación  $ARX(6\ 48\ 6)$ , donde se mantiene los parámetros de insulina y glucosa. Se Comprueba en la experimentación un retardo introducido de 30 minutos.

## Influencia de la glucosa target

Para conseguir en cualquier situación glucémica una media de glucosa que pueda cambiar dentro banda tight (70-180 mg/dl) y banda wide (50-300 mg/dl).

Los parámetros comunes en este apartado son simulación en CL y datos de referencia teniendo la glucosa de referencia o target como dato bajo estudio. Se dispone a realizar la experimentación comprobando con los siguientes valores (con el valor 100 de referencia ya se ha realizado la experimentación):

- Target: 80 90 100 110 120 mg/dl

Influencia de la glucosa Target				
Target (mg/dl)	Orden ARX	Umbral (mg/dl)	Resolución (mU)	Ancho Banda (mHz)
Datos bajo estudio	6 48 1	90	25	1,67

Tabla 3.6. Influencia de la glucosa Target

## Influencia de la cuantificación de insulina

Con o sin umbral, se realiza la experimentación para comprobar la acumulación de insulina y poder comprobar si se produce alguna variación respecto a si no se acumula.

Los parámetros comunes en este apartado son simulación en CL y datos de referencia teniendo el umbral de glucosa y la resolución del cuantificador como dato bajo estudio. Se dispone a realizar la experimentación comprobando con los siguientes valores (con el valor umbral 90 y resolución 25 mU de referencia ya se ha realizado la experimentación):

- Resolución del cuantificador: 50 25 u 1 mU

Influencia de la resolución del cuantificador				
Target (mg/dl)	Orden ARX	Umbral (mg/dl)	Resolución (mU)	Ancho Banda (mHz)
100	6 48 1	90	Datos bajo estudio	1,67

Tabla 3.7. Influencia de la resolución del cuantificador



- Umbral cuantificador: 90 u 0 mg/dl

Influencia del umbral de glucosa del cuantificador				
Target (mg/dl)	Orden ARX	Umbral (mg/dl)	Resolución (mU)	Ancho Banda (mHz)
100	6 48 1	Datos bajo estudio	25	1,67

Tabla 3.8. Influencia del umbral de glucosa del cuantificador

### Influencia del filtro

Frecuencia del filtro el cual se le dará al polo  $p_0$  el valor de 0,2679, equivalente a una frecuencia de 1,67mHz que coincide con la componente frecuencial más alta de la señal de glucosa para la frecuencia de muestreo considerada.

En esta experimentación se reduce la frecuencia de corte a la mitad 0,83mHz para comprobar su respuesta con el modelo, siendo el valor del polo  $p_0 = 0,1428$ .

Influencia del ancho de banda del filtro				
Target (mg/dl)	Orden ARX	Umbral (mg/dl)	Resolución (mU)	Ancho Banda (mHz)
100	6 48 1	90	25	Datos bajo estudio

Tabla 3.9. Influencia del ancho de banda del filtro

### Influencia de la intervención del paciente

Como hoy todavía el paciente es el responsable de su terapia, un paso intermedio entre OL y CL es el modo de control SCL.

Se realiza el mismo experimento que en el realizado en el apartado inicial con los datos de referencia Tabla 3.4 aplicándolo para el modo de control en SCL. Así se puede realizar una comparación de resultados para validarlo.

Influencia en modo de control SCL				
Target (mg/dl)	Orden ARX	Umbral (mg/dl)	Resolución (mU)	Ancho Banda (mHz)
100	6 48 1	90	25	1,67

Tabla 3.10. Influencia en modo de control SCL

### 3.8.2.3. Predictor Smith

Se realiza el mismo experimento que en el apartado (3.8.2.2->Efecto del retardo) aplicándolo para el modo de control de SCL con Predictor Smith. Así se puede realizar una comparación de resultados para validarlo. Se tiene una identificación  $ARX(6\ 48\ 6)$ , la simulación experimenta un retardo introducido de 30 minutos.

Influencia en modo de control SCL-SMITH				
Target (mg/dl)	Orden ARX	Umbral (mg/dl)	Resolución (mU)	Ancho Banda (mHz)
100	6 48 6	90	25	1,67

Tabla 3.11. Influencia en modo de control SCL-SMITH





## 4. RESULTADOS



4.1.Introducción

La presentación gráfica y numérica de los resultados se realiza por norma general de la siguiente forma: simulaciones para todos los pacientes, donde se presenta en el eje de abscisas el tiempo muestreado cada cinco minutos y en el eje de ordenadas la glucosa en mg/dl. Los datos reales representados corresponden al tercer día de la simulación.

4.1.1. CSII: Simulación de la terapia en lazo abierto

En primer lugar se va a mostrar el resultado de la identificación de los 10 pacientes en modo *Open Loop* (OL).

En la siguiente tabla se relaciona la glucosa media, el mínimo definido como el percentil 2,5% de la glucosa, el máximo definido como el percentil 97,5% y la insulina total administrada por el paciente en todo el día. También se presenta el porcentaje de tiempo de glucosa en rangos de banda fina y banda gruesa (descritos en el apartado 3.7). Para terminar se obtiene la media de los 10 pacientes y para la media de la glucosa la desviación estándar. Esta descripción de la tabla será común para todos los ensayos.

IDENTIFICACIÓN ADULTOS													
100ARX6481Q90R0025P02679	Media ± SD	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Población	
Glucosa Media (mg/dl)	125,6 ± 8,4	125,3	113,5	133,5	129,2	125,9	135,5	127,0	115,0	115,2	135,5	125,6 ± 18,0	
Percentil 2.5% Glucosa (mg/dl)	102,6 ± 12,8	94,0	96,0	111,0	111,0	109,0	113,0	113,0	100,0	72,0	107,0	94,0	
Percentil 97.5% Glucosa (mg/dl)	155,6 ± 13,6	163,8	131,0	154,8	173,0	152,0	166,8	146,0	141,7	154,7	171,8	165,0	
Insulina administrada (U)	49,3 ± 9,7	46,2	52,6	51,8	31,2	59,9	57,2	40,1	39,5	58,8	56,0	49,3	
Tiempo del target en banda gruesa (%)													
<50 mg/dl	0,0 ± 0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
50-70 mg/dl	0,0 ± 0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
70-180 mg/dl	99,9 ± 0,4	100,0	100,0	100,0	98,6	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	99,9	
180-300 mg/dl	0,1 ± 0,4	0,0	0,0	0,0	1,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	
>300 mg/dl	0 ± 0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Tiempo del target en banda fina (%)													
<70 mg/dl	0,0 ± 0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
70-140 mg/dl	79,9 ± 13,6	76,4	100,0	70,5	81,3	85,8	57,3	86,5	96,5	81,6	62,8	79,9	
140-180 mg/dl	20,0 ± 13,6	23,6	0,0	29,5	17,4	14,2	42,7	13,5	3,5	18,4	37,2	20,0	
>180 mg/dl	0,1 ± 0,4	0,0	0,0	0,0	1,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	

Tabla 4.1. Datos de la población de pacientes en OL

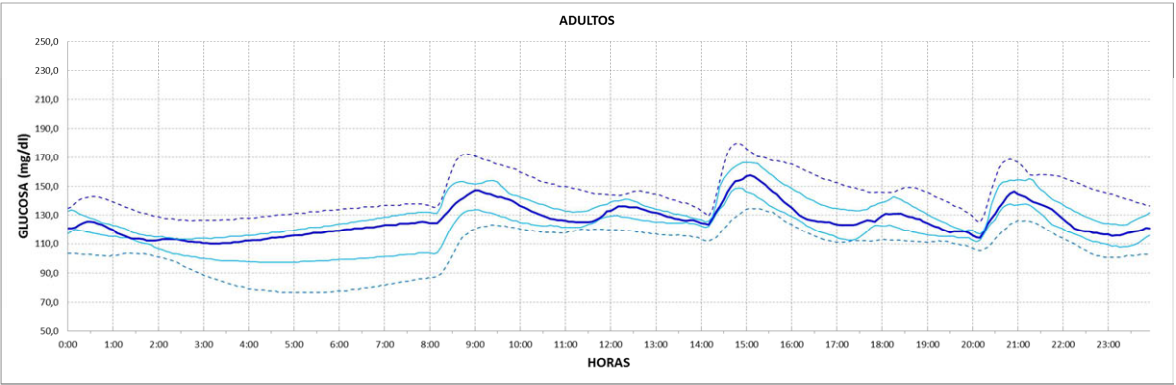


Figura 4.1. Respuesta glucémica en OL. Para la población las líneas discontinuas inferior y superior son el valor percentil 2,5% y el valor percentil 97,5%, las líneas continuas azul claro inferior y superior son el valor cuartil 25% y el valor cuartil 75%, la línea continua azul oscuro es el valor de la mediana.

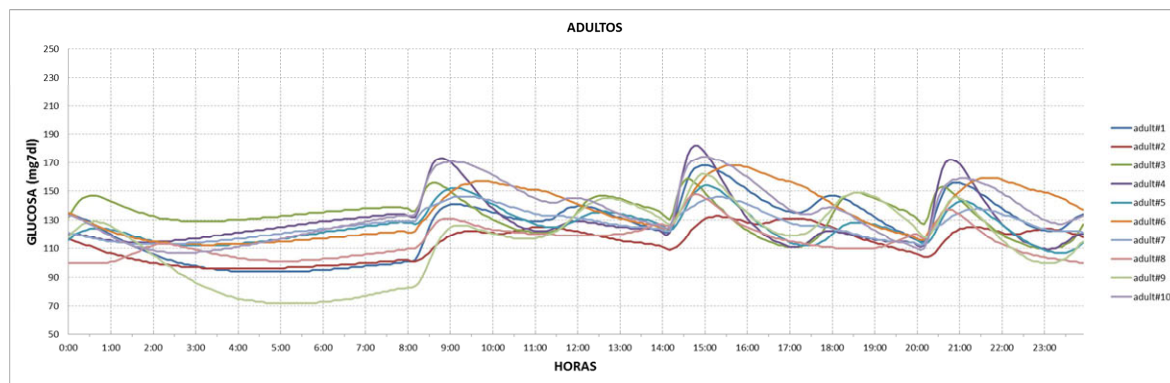


Figura 4.2. Respuesta glucémica de la población de pacientes en OL

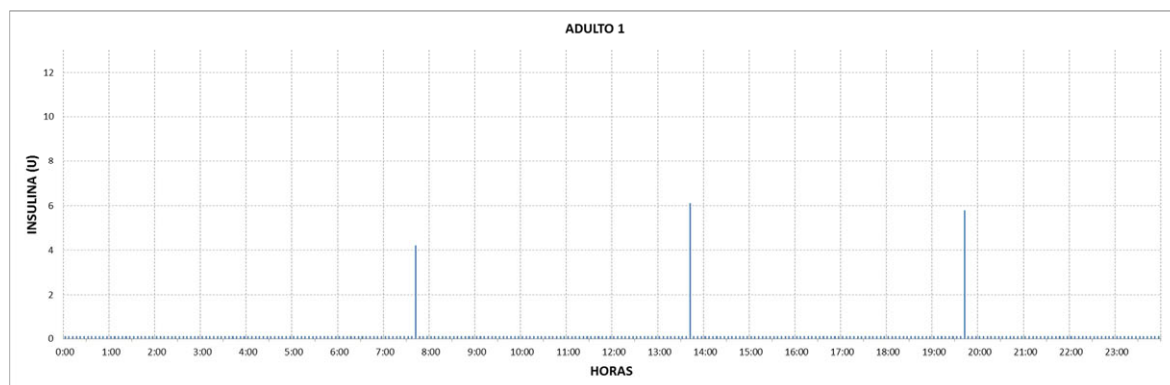


Figura 4.3. Administración de insulina del paciente 1 en OL

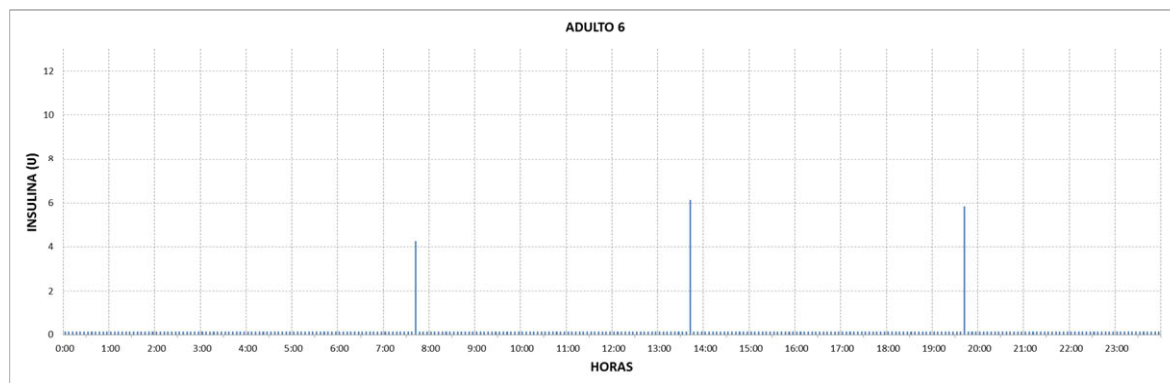


Figura 4.4. Administración de insulina del paciente 6 en OL

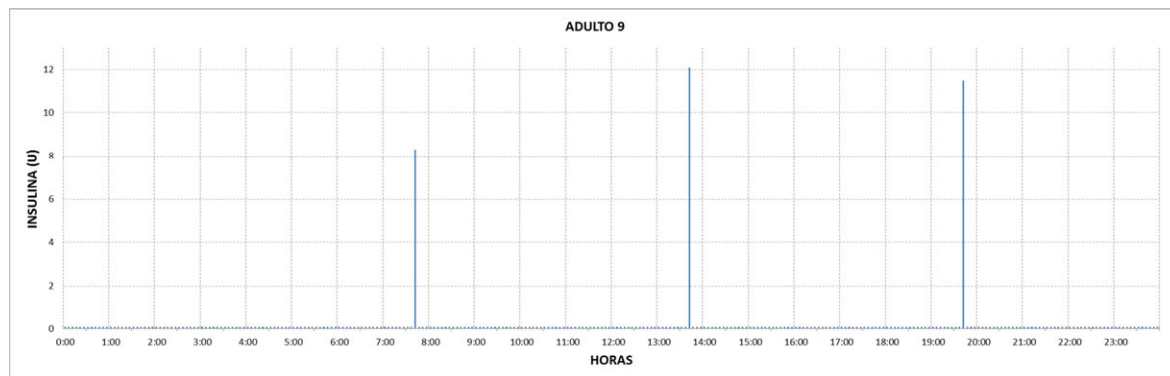


Figura 4.5. Administración de insulina del paciente 9 en OL

Con la terapia CSII prescrita por el endocrino la población de pacientes logra un control normoglucémico muy aceptable por los siguientes motivos: la media conseguida es de 125,6 mg/dl, con un mínimo de 102,6 mg/dl y un máximo de 155,6 mg/dl, siendo prácticamente el 100% del tiempo en la banda 70-180 mg/dl del target grueso y el 80% del tiempo en la banda 70-140 mg/dl del target fino. Cabe destacar que el paciente 9 ha manifestado el valor más bajo de glucosa 72 mg/dl y el paciente 4 ha manifestado el valor más alto de glucosa 173 mg/dl.

El paciente 5 parece ser el más resistente a la insulina al necesitar de casi 60 U/día para conseguir 125,9 mg/dl de media, por el contrario el paciente 4 parece ser el más sensible puesto que necesita de 31,2 U/día para conseguir 129,2 mg/dl.

En el periodo basal el paciente 9 es el que manifiesta un menor valor de glucosa y el paciente 4 manifiesta un valor mayor de glucosa postprandial. Los pacientes 2 y 6 manifiestan un periodo de absorción postprandial muy lento siendo el paciente 4 el periodo más rápido y con mayor oscilación.

#### 4.1.2. Experimentos en lazo cerrado

En este apartado se muestran los resultados obtenidos para una terapia en *Closed Loop* (CL), *Semi Closed Loop* (SCL) y *Semi Closed Loop Smith* (SCL-Smith) con el IMC y se comparan con los relativos de la terapia CSII.

El perfil glucémico en azul corresponde a la terapia CSII y el perfil glucémico en rosa corresponde a las terapias de control IMC. Donde se puede ver el mínimo glucémico establecido por el percentil 2,5% y el máximo glucémico establecido por el percentil 97,5%. Las líneas azul oscuro-OL y rojo oscuro-algoritmo representan la mediana, el cual, indica la posición media de la glucosa de la población de pacientes.

Las tablas de resultados muestran los datos asociados a las gráficas, comparando los datos entre el día en *Open Loop* (OL) y el día en *Closed Loop/Semi Closed Loop/Semi Closed Loop Smith* (CL/SCL/SCL-SMITH) dependiendo del modo de control a comparar en base a la glucosa.

##### 4.1.2.1. Aplicación del IMC clásico

Los resultados obtenidos aplicando el IMC clásico no son los deseados para conseguir el propósito de este proyecto.

Teóricamente se cumplen las premisas propuestas por la teoría IMC, pero al ejecutarse para regular la glucosa no realiza el funcionamiento que se busca. Además dependiendo del paciente en unos se obtienen resultados válidos y en otros no, por lo tanto se llega a la conclusión de la imposibilidad de conseguir unos parámetros universales para la población de pacientes.

En la Figura 4.6 se puede observar los resultados obtenidos para toda la población.



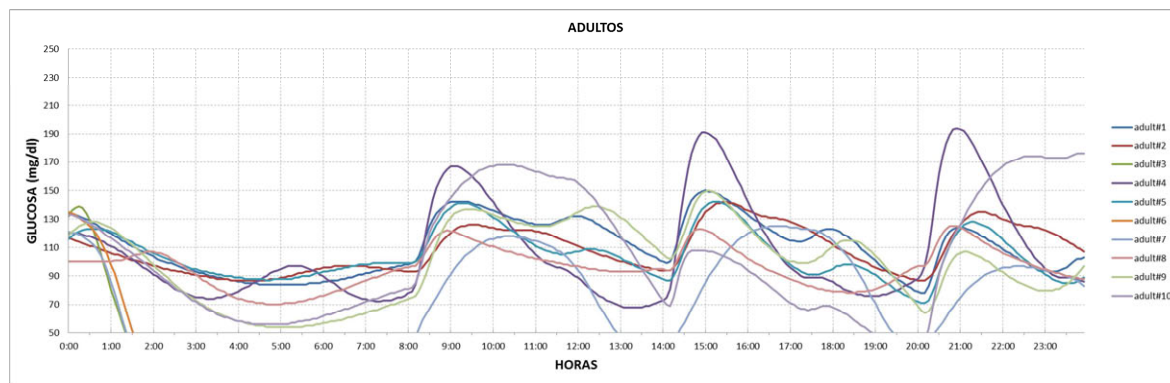


Figura 4.6. Respuesta glucémica de la población de pacientes IMC clásico

Se puede decir como conclusión final que el diseño con IMC clásico no es viable para el sistema.

#### 4.1.2.2. Aplicación del IMC glucémico

A continuación se muestran los resultados obtenidos con el IMC glucémico para la población de pacientes con los diferentes ensayos. Se utiliza la terapia (CL).

### Modelo de Referencia

		IDENTIFICACIÓN ADULTOS											Población
100ARX6481Q90R0025P02679		Media ± SD	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
CLOSED LOOP	Glucosa Media (mg/dl)	125,0 ± 14,1	117,9	111,2	113,4	130,1	128,2	134,4	127,4	101,4	149,0	137,4	125,0 ± 31,3
	Percentil 2.5% Glucosa (mg/dl)	80,2 ± 7,2	83,0	85,0	78,0	82,2	85,0	82,2	84,2	75,0	62,0	85,0	77,0
	Percentil 97.5% Glucosa (mg/dl)	170,9 ± 26,5	149,0	153,0	151,8	197,0	163,8	194,0	177,0	126,0	211,0	186,0	194,0
	Insulina administrada (U)	47,0 ± 9,3	47,6	51,5	56,8	29,8	57,3	54,8	36,8	41,1	41,7	52,4	47,0
	Tiempo del target en banda gruesa (%)												
	<50 mg/dl	0,0 ± 0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	50-70 mg/dl	1,2 ± 3,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	12,2	0,0	1,2
	70-180 mg/dl	90,9 ± 16,0	100,0	100,0	100,0	86,1	100,0	83,3	100,0	100,0	49,3	90,6	90,9
	180-300 mg/dl	7,8 ± 12,6	0,0	0,0	0,0	13,9	0,0	16,7	0,0	0,0	38,5	9,4	7,8
	>300 mg/dl	0,0 ± 0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Tiempo del target en banda fina (%)												
	<70 mg/dl	1,2 ± 3,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	12,2	0,0	1,2
	70-140 mg/dl	67,0 ± 22,6	86,1	88,2	85,4	58,3	56,6	57,3	63,9	100,0	24,7	50,0	67,0
	140-180 mg/dl	23,9 ± 13,9	13,9	11,8	14,6	27,8	43,4	26,0	36,1	0,0	24,7	40,6	23,9
	>180 mg/dl	7,8 ± 12,6	0,0	0,0	0,0	13,9	0,0	16,7	0,0	0,0	38,5	9,4	7,8

Tabla 4.2. Datos de la población de pacientes en CL. Modelo de referencia

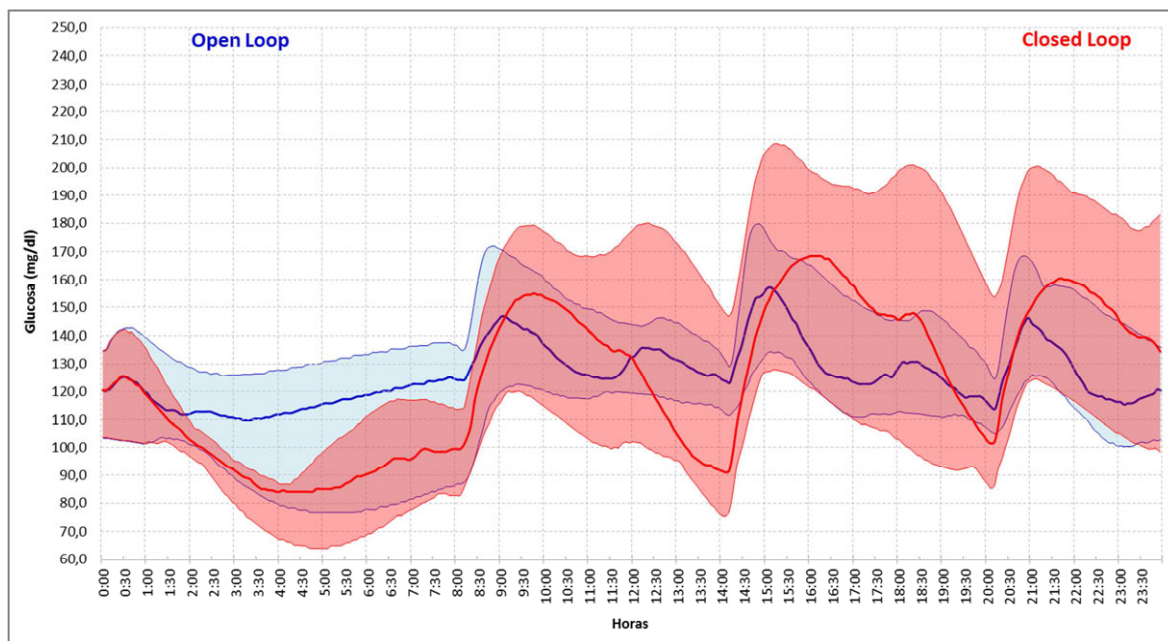


Figura 4.7. Comparativa Respuesta glucémica en OL/CL Modelo de referencia

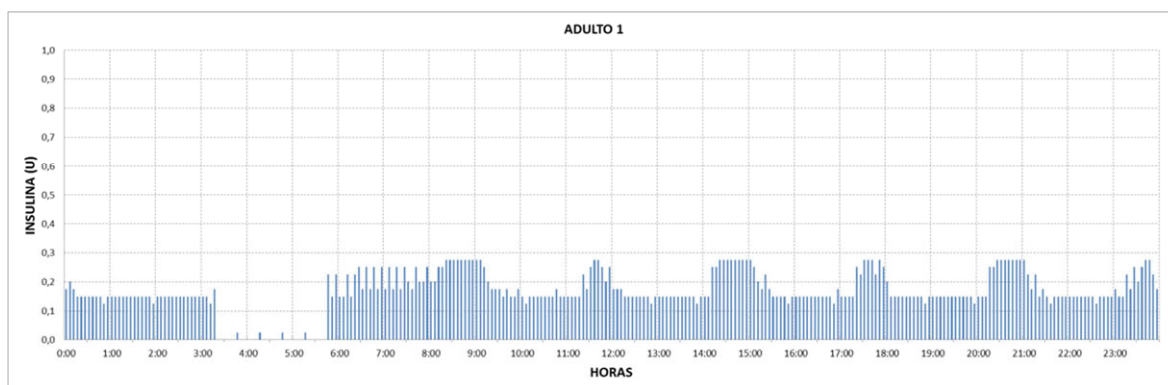


Figura 4.8. Administración de insulina del paciente 1 en CL Modelo de referencia

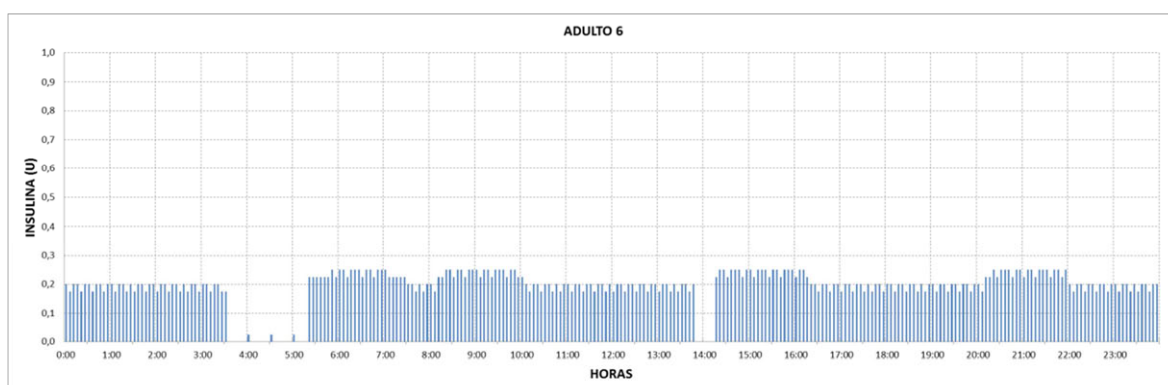


Figura 4.9. Administración de insulina del paciente 6 en CL Modelo de referencia

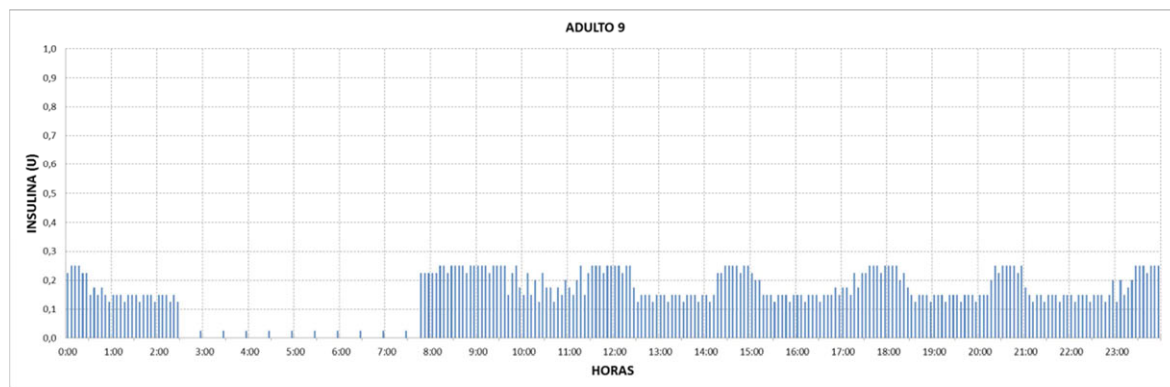


Figura 4.10. Administración de insulina del paciente 9 en CL Modelo de referencia

Observando la Tabla 4.2 y la Figura 4.7 se puede decir que la población de pacientes logra un control normoglucémico con los siguientes valores. La media conseguida es de 125 mg/dl, con un mínimo de 80,2 mg/dl y un máximo de 170,9 mg/dl, siendo el 90,9% del tiempo en la banda 70-180 mg/dl del target grueso. En el target fino el 67% del tiempo está en la banda 70-140 mg/dl y el 23,9% en la banda 140-180 mg/dl. Cabe destacar que el paciente 9 ha manifestado el valor más bajo de glucosa 62 mg/dl y el valor más alto de glucosa 211 mg/dl.

El paciente 5 parece ser el más resistente a la insulina al necesitar 57,3 U/día para conseguir 128,2 mg/dl de media, por el contrario el paciente 4 parece ser el más sensible puesto que necesita de 29,8 U/día para conseguir 130,1 mg/dl.

En el periodo basal los valores de la población de pacientes tienen una glucosa más baja en CL y tienen valores mayores de glucosa postprandial en CL.

## Influencia del orden del modelo

### Efecto del histórico de la insulina

		IDENTIFICACIÓN ADULTOS											
CLOSED LOOP	100ARX661Q90R0025P02679	Media ± SD	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Población
	Glucosa Media (mg/dl)	125,1 ± 14,2	116,3	111,4	113,3	131,9	127,3	136,3	127,4	101,8	148,8	136,3	125,1 ± 31,6
	Percentil 2.5% Glucosa (mg/dl)	79,7 ± 7,3	82,0	84,0	77,2	82,0	85,0	82,2	84,2	73,2	62,0	85,0	76,0
	Percentil 97.5% Glucosa (mg/dl)	170,4 ± 27,9	146,8	149,0	148,0	196,0	162,8	201,8	177,0	126,8	211,0	185,0	196,0
	Insulina administrada (U)	47,2 ± 9,3	48,6	51,4	56,2	30,1	58,1	55,4	36,9	40,7	42,2	52,8	47,2
	Tiempo del target en banda gruesa (%)												
	<50 mg/dl	0,0 ± 0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	50-70 mg/dl	1,3 ± 3,8	0,0	0,0	0,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	12,2	0,0	1,3
	70-180 mg/dl	90,6 ± 15,8	100,0	100,0	99,3	81,3	100,0	83,0	100,0	100,0	50,7	91,7	90,6
	180-300 mg/dl	8,1 ± 12,6	0,0	0,0	0,0	18,8	0,0	17,0	0,0	0,0	37,2	8,3	8,1
>300 mg/dl	0,0 ± 0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
Tiempo del target en banda fina (%)													
<70 mg/dl	1,3 ± 3,8	0,0	0,0	0,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	12,2	0,0	1,3	
70-140 mg/dl	66,9 ± 22,5	90,3	84,7	83,0	56,6	61,1	54,9	63,9	100,0	24,7	50,3	66,9	
140-180 mg/dl	23,6 ± 13,3	9,7	15,3	16,3	24,7	38,9	28,1	36,1	0,0	26,0	41,3	23,6	
>180 mg/dl	8,1 ± 12,6	0,0	0,0	0,0	18,8	0,0	17,0	0,0	0,0	37,2	8,3	8,1	

Tabla 4.3. Datos de la población de pacientes en CL. Histórico de la insulina

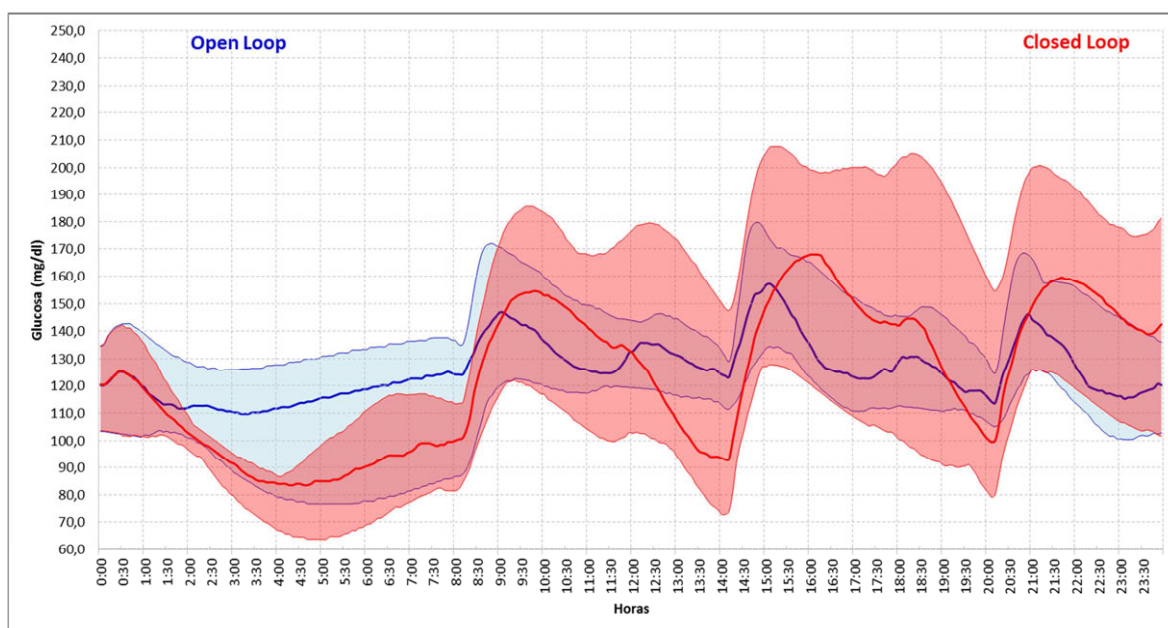


Figura 4.11. Comparativa Respuesta glucémica en OL/CL Histórico de la insulina

Observando la Tabla 4.3 y la Figura 4.11 se puede decir que la población de pacientes logra un control normoglucémico con los siguientes valores. La media conseguida es de 125,1 mg/dl, con un mínimo de 79,7 mg/dl y un máximo de 170,4 mg/dl, siendo el 90,6% del tiempo en la banda 70-180 mg/dl del target grueso. En el target fino el 66,9% del tiempo está en la banda 70-140 mg/dl y el 23,6% en la banda 140-180 mg/dl. Cabe destacar que el paciente 9 ha manifestado el valor más bajo de glucosa 62 mg/dl y el valor más alto de glucosa 211 mg/dl.

El paciente 5 parece ser el más resistente a la insulina al necesitar 58,1 U/día para conseguir 127,3 mg/dl de media, por el contrario el paciente 4 parece ser el más sensible puesto que necesita de 30,1 U/día para conseguir 131,9 mg/dl.

En el periodo basal los valores de la población de pacientes tienen una glucosa más baja en CL y tienen valores mayores de glucosa postprandial en CL.

### Efecto del histórico de la glucosa

IDENTIFICACIÓN ADULTOS												
100ARX2481Q90R0025P02679	Media ± SD	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Población
Glucosa Media (mg/dl)	126,6 ± 13,4	121,0	113,6	121,5	126,2	129,8	133,2	127,4	102,3	149,6	141,2	126,6 ± 30,8
Percentil 2.5% Glucosa (mg/dl)	80,0 ± 7,5	84,0	85,0	82,0	73,0	86,0	82,2	84,2	77,0	62,0	85,0	77,0
Percentil 97.5% Glucosa (mg/dl)	172,4 ± 28,4	153,8	148,0	150,8	213,8	166,0	185,0	177,0	127,0	211,0	191,8	196,0
Insulina administrada (U)	45,9 ± 8,8	45,8	50,8	53,1	29,7	56,2	55,0	36,5	40,1	41,2	51,1	45,9
CLOSED LOOP	Tiempo del target en banda gruesa (%)											
	<50 mg/dl	0,0 ± 0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	50-70 mg/dl	1,2 ± 3,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	11,8	0,0	1,2
	70-180 mg/dl	90,5 ± 16,5	100,0	100,0	100,0	86,8	100,0	87,8	100,0	47,9	82,6	90,5
	180-300 mg/dl	8,3 ± 13,2	0,0	0,0	0,0	13,2	0,0	12,2	0,0	40,3	17,4	8,3
	>300 mg/dl	0,0 ± 0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Tiempo del target en banda fina (%)											
	<70 mg/dl	1,2 ± 3,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	11,8	0,0	1,2
	70-140 mg/dl	64,4 ± 20,9	79,5	80,9	75,0	63,5	51,0	57,3	63,9	100,0	25,0	64,4
	140-180 mg/dl	26,1 ± 12,9	20,5	19,1	25,0	23,3	49,0	30,6	36,1	0,0	22,9	26,1
	>180 mg/dl	8,3 ± 13,2	0,0	0,0	0,0	13,2	0,0	12,2	0,0	40,3	17,4	8,3

Tabla 4.4. Datos de la población de pacientes en CL. Histórico de la glucosa

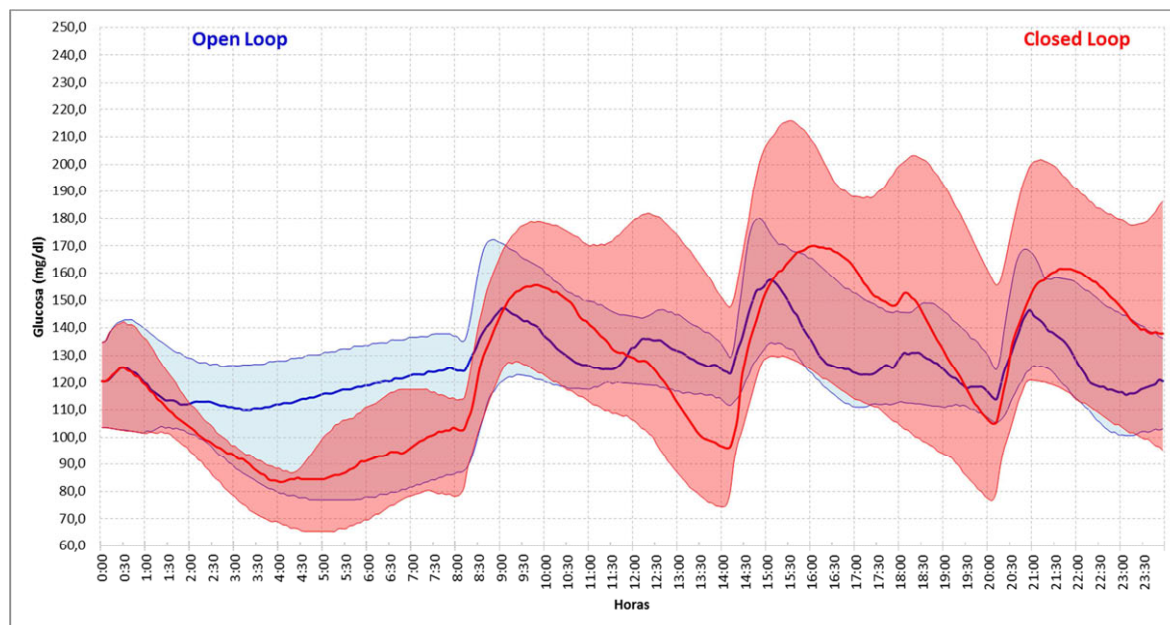


Figura 4.12. Comparativa Respuesta glucémica en OL/CL Histórico de la glucosa

Observando la Tabla 4.4 y la Figura 4.12 se puede decir que la población de pacientes logra un control normoglucémico con los siguientes valores. La media conseguida es de 126,6 mg/dl, con un mínimo de 80 mg/dl y un máximo de 172,4 mg/dl, siendo el 90,5% del tiempo en la banda 70-180 mg/dl del target grueso. En el target fino el 64,4% del tiempo está en la banda 70-140 mg/dl y el 26,1% en la banda 140-180 mg/dl. Cabe destacar que el paciente 9 ha manifestado el valor más bajo de glucosa 62 mg/dl y el paciente 4 el valor más alto de glucosa 213,8 mg/dl.

El paciente 5 parece ser el más resistente a la insulina al necesitar 56,2 U/día para conseguir 127,3 mg/dl de media, por el contrario el paciente 4 parece ser el más sensible puesto que necesita de 29,7 U/día para conseguir 131,9 mg/dl.

En el periodo basal los valores de la población de pacientes tienen una glucosa más baja en CL y tienen valores mayores de glucosa postprandial en CL.

### Efecto del retardo

IDENTIFICACIÓN ADULTOS												
100ARX6486Q90R0025P02679	Media ± SD	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Población
Glucosa Media (mg/dl)	124,6 ± 14,2	115,1	112,3	112,9	131,3	123,9	134,5	127,4	101,9	148,9	137,5	124,6 ± 31,3
Percentil 2.5% Glucosa (mg/dl)	79,8 ± 7,6	83,0	84,2	79,0	82,0	85,0	82,2	84,2	72,0	61,2	85,0	76,0
Percentil 97.5% Glucosa (mg/dl)	169,8 ± 26,6	144,8	153,8	146,8	194,0	161,0	194,0	177,0	129,0	210,8	186,8	194,0
Insulina administrada (U)	47,3 ± 9,7	48,6	51,2	57,2	29,5	59,4	54,9	36,8	40,5	42,1	52,5	47,3
CLOSED LOOP	Tiempo del target en banda gruesa (%)											
	<50 mg/dl	0,0 ± 0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	50-70 mg/dl	1,3 ± 4,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	12,5	0,0	1,3
	70-180 mg/dl	90,5 ± 16,2	100,0	100,0	100,0	82,3	100,0	83,0	100,0	49,3	90,6	90,5
	180-300 mg/dl	8,2 ± 12,8	0,0	0,0	0,0	17,7	0,0	17,0	0,0	38,2	9,4	8,2
	>300 mg/dl	0,0 ± 0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Tiempo del target en banda fina (%)											
	<70 mg/dl	1,3 ± 4,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	12,5	0,0	1,3
	70-140 mg/dl	68,6 ± 23,3	94,1	84,7	87,8	56,6	67,0	57,3	63,9	100,0	24,3	68,6
	140-180 mg/dl	21,9 ± 13,3	5,9	15,3	12,2	25,7	33,0	25,7	36,1	0,0	25,0	21,9
	>180 mg/dl	8,2 ± 12,8	0,0	0,0	0,0	17,7	0,0	17,0	0,0	38,2	9,4	8,2

Tabla 4.5. Datos de la población de pacientes en CL. Efecto del retardo



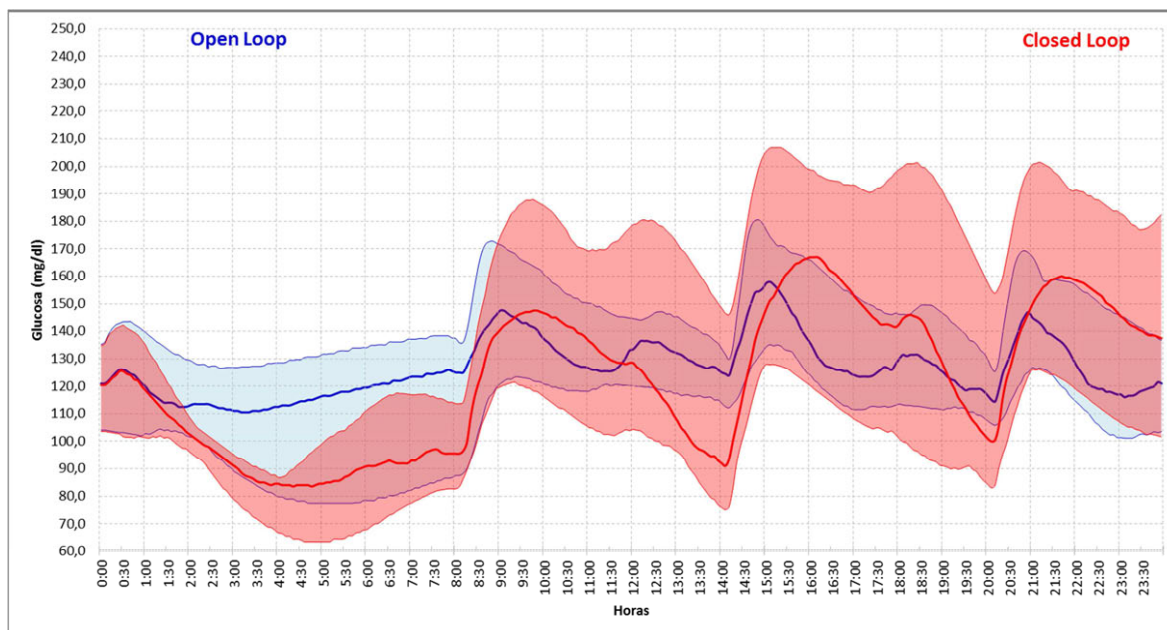


Figura 4.13. Comparativa Respuesta glucémica en OL/CL Efecto del retardo

Observando la Tabla 4.5 y la Figura 4.13 se puede decir que la población de pacientes logra un control normoglucémico con los siguientes valores. La media conseguida es de 124,6 mg/dl, con un mínimo de 79,8 mg/dl y un máximo de 169,8 mg/dl, siendo el 90,5% del tiempo en la banda 70-180 mg/dl del target grueso. En el target fino el 68,6% del tiempo está en la banda 70-140 mg/dl y el 21,9% en la banda 140-180 mg/dl. Cabe destacar que el paciente 9 ha manifestado el valor más bajo de glucosa 61,2 mg/dl y el valor más alto de glucosa 210,8 mg/dl.

El paciente 5 parece ser el más resistente a la insulina al necesitar 59,4 U/día para conseguir 127,9 mg/dl de media, por el contrario el paciente 4 parece ser el más sensible puesto que necesita de 29,5 U/día para conseguir 131,3 mg/dl.

En el periodo basal los valores de la población de pacientes tienen una glucosa más baja en CL y tienen valores mayores de glucosa postprandial en CL.

### Influencia de la glucosa target

		IDENTIFICACIÓN ADULTOS											Población
80ARX6481Q90R0025P02679		Media ± SD	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
CLOSED LOOP	Glucosa Media (mg/dl)	120,2 ± 12,4	114,9	111,2	108,5	121,5	116,4	131,9	134,4	99,2	137,5	126,3	120,2 ± 38,4
	Percentil 2.5% Glucosa (mg/dl)	74,9 ± 8,7	81,0	86,0	72,0	66,0	81,0	75,2	79,2	74,0	56,0	79,0	70,0
	Percentil 97.5% Glucosa (mg/dl)	177,3 ± 40,3	145,8	150,0	152,8	221,7	147,0	214,0	248,8	127,0	195,8	169,8	204,0
	Insulina administrada (U)	49,4 ± 11,0	49,4	51,2	59,1	30,5	66,1	56,3	37,9	40,1	45,7	57,6	49,4
	Tiempo del target en banda gruesa (%)												
	<50 mg/dl	0,0 ± 0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	50-70 mg/dl	2,5 ± 5,5	0,0	0,0	0,0	9,0	0,0	0,0	0,0	0,0	16,0	0,0	2,5
	70-180 mg/dl	91,3 ± 12,4	100,0	100,0	100,0	76,7	100,0	85,1	84,4	100,0	66,3	100,0	91,3
	180-300 mg/dl	6,3 ± 8,1	0,0	0,0	0,0	14,2	0,0	14,9	15,6	0,0	17,7	0,0	6,3
	>300 mg/dl	0,0 ± 0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Tiempo del target en banda fina (%)												
	<70 mg/dl	2,5 ± 5,5	0,0	0,0	0,0	9,0	0,0	0,0	0,0	0,0	16,0	0,0	2,5
	70-140 mg/dl	71,6 ± 23,7	91,0	89,2	88,9	59,0	84,7	60,1	66,3	100,0	21,5	55,6	71,6
	140-180 mg/dl	19,6 ± 14,7	9,0	10,8	11,1	17,7	15,3	25,0	18,1	0,0	44,8	44,4	19,6
	>180 mg/dl	6,3 ± 8,1	0,0	0,0	0,0	14,2	0,0	14,9	15,6	0,0	17,7	0,0	6,3

Tabla 4.6. Datos de la población de pacientes en CL. Target 80

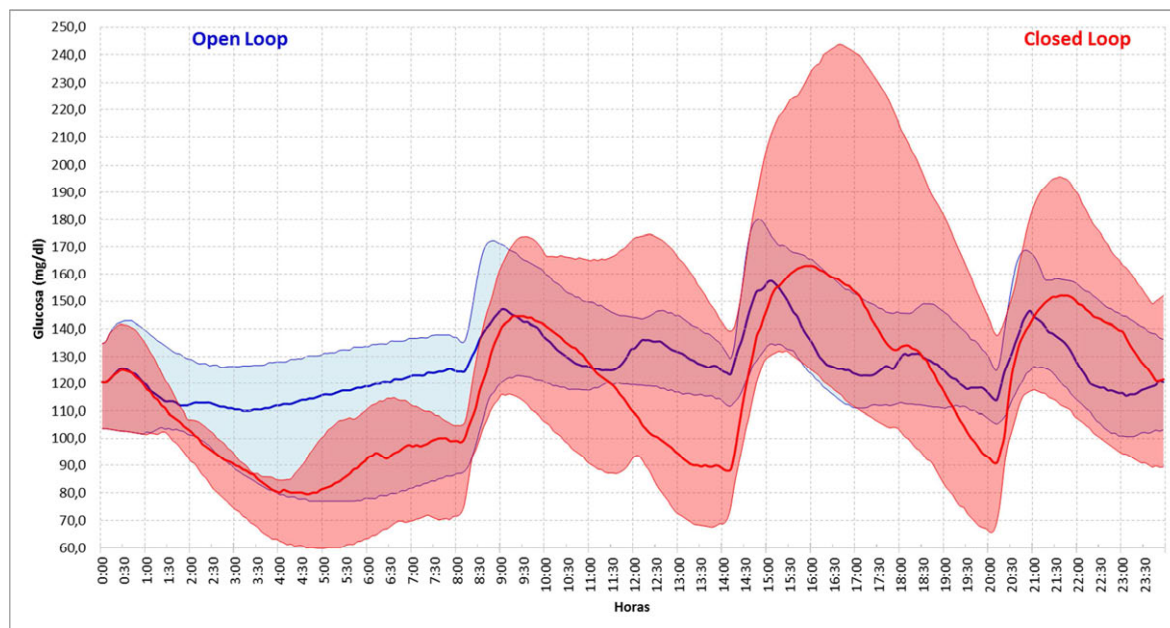


Figura 4.14. Comparativa Respuesta glucémica en OL/CL Target 80

Observando la Tabla 4.6 y la Figura 4.14 se puede decir que la población de pacientes logra un control normoglucémico con los siguientes valores. La media conseguida es de 120,2 mg/dl, con un mínimo de 74,9 mg/dl y un máximo de 177,3 mg/dl, siendo el 91,3% del tiempo en la banda 70-180 mg/dl del target grueso. En el target fino el 71,6% del tiempo está en la banda 70-140 mg/dl y el 19,6% en la banda 140-180 mg/dl. Cabe destacar que el paciente 9 ha manifestado el valor más bajo de glucosa 56 mg/dl y el paciente 7 el valor más alto de glucosa 248,8 mg/dl.

El paciente 5 parece ser el más resistente a la insulina al necesitar 66,1 U/día para conseguir 116,4 mg/dl de media, por el contrario el paciente 4 parece ser el más sensible puesto que necesita de 30,5 U/día para conseguir 121,5 mg/dl.

En este ensayo en el periodo basal los valores de la población de pacientes tienen una glucosa más baja en CL además con periodos de hipoglucemia a tener en cuenta. En los periodos postprandiales y en especial después de la comida presenta hiperglucemia con un máximo muy elevado en CL.

IDENTIFICACIÓN ADULTOS												
90ARX6481Q90R0025P02679	Media ± SD	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Población
Glucosa Media (mg/dl)	122,3 ± 13,0	117,2	112,9	110,9	122,8	117,4	133,6	129,2	101,6	145,8	131,7	122,3 ± 34,3
Percentil 2.5% Glucosa (mg/dl)	77,8 ± 8,4	83,0	87,0	76,0	66,0	81,0	82,0	83,0	75,0	61,0	84,0	72,0
Percentil 97.5% Glucosa (mg/dl)	172,7 ± 33,3	148,0	149,0	144,0	221,8	148,0	197,0	205,8	127,0	206,0	180,0	197,0
Insulina administrada (U)	48,4 ± 10,1	48,1	50,4	58,6	31,5	61,6	56,9	37,5	39,5	43,7	56,0	48,4
Tiempo del target en banda gruesa (%)												
<50 mg/dl	0,0 ± 0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
50-70 mg/dl	1,9 ± 4,3	0,0	0,0	0,0	5,9	0,0	0,0	0,0	0,0	12,8	0,0	1,9
70-180 mg/dl	90,5 ± 14,7	100,0	100,0	100,0	79,9	100,0	84,4	88,9	100,0	54,5	96,9	90,5
180-300 mg/dl	7,7 ± 10,8	0,0	0,0	0,0	14,2	0,0	15,6	11,1	0,0	32,6	3,1	7,7
>300 mg/dl	0,0 ± 0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Tiempo del target en banda fina (%)												
<70 mg/dl	1,9 ± 4,3	0,0	0,0	0,0	5,9	0,0	0,0	0,0	0,0	12,8	0,0	1,9
70-140 mg/dl	71,0 ± 22,9	88,5	83,3	92,0	60,4	83,3	58,0	67,4	100,0	24,0	52,8	71,0
140-180 mg/dl	19,5 ± 12,3	11,5	16,7	8,0	19,4	16,7	26,4	21,5	0,0	30,6	44,1	19,5
>180 mg/dl	7,7 ± 10,8	0,0	0,0	0,0	14,2	0,0	15,6	11,1	0,0	32,6	3,1	7,7

Tabla 4.7. Datos de la población de pacientes en CL. Target 90

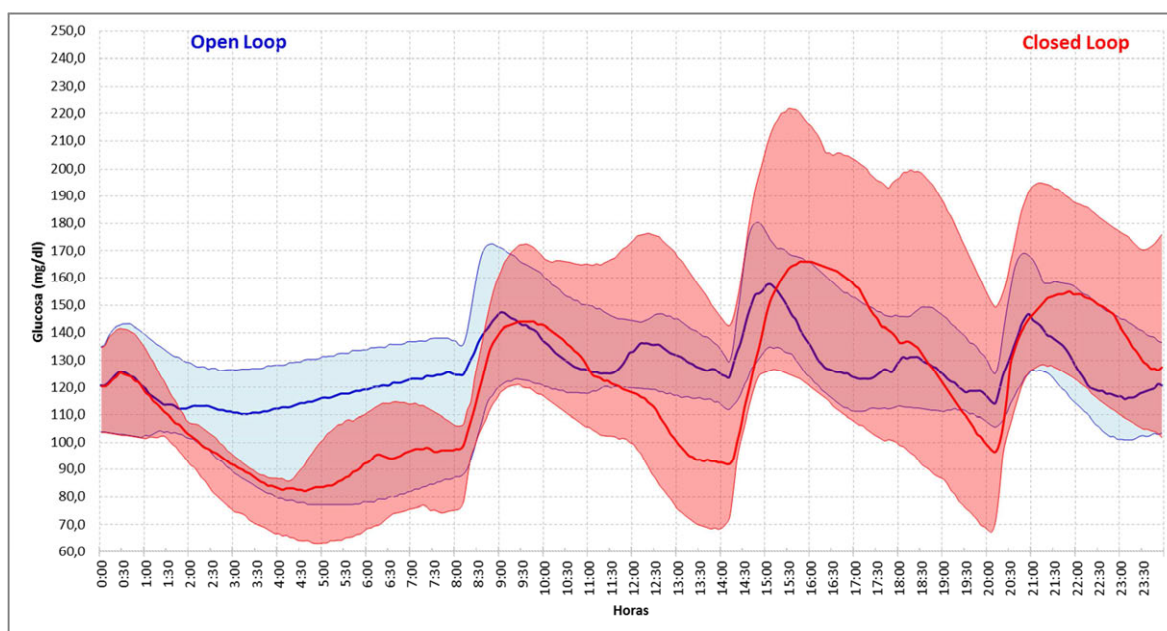


Figura 4.15. Comparativa Respuesta glucémica en OL/CL Target 90

Observando la Tabla 4.7 y la Figura 4.15 se puede decir que la población de pacientes logra un control normoglucémico con los siguientes valores. La media conseguida es de 122,3 mg/dl, con un mínimo de 77,8 mg/dl y un máximo de 172,7 mg/dl, siendo el 90,5% del tiempo en la banda 70-180 mg/dl del target grueso. En el target fino el 71% del tiempo está en la banda 70-140 mg/dl y el 19,5% en la banda 140-180 mg/dl. Cabe destacar que el paciente 9 ha manifestado el valor más bajo de glucosa 61 mg/dl y el paciente 4 el valor más alto de glucosa 221,8 mg/dl.

El paciente 5 parece ser el más resistente a la insulina al necesitar 61,6 U/día para conseguir 117,4 mg/dl de media, por el contrario el paciente 4 parece ser el más sensible puesto que necesita de 31,5 U/día para conseguir 122,8 mg/dl.

En este ensayo en el periodo basal los valores de la población de pacientes tienen una glucosa más baja en CL además con periodos de hipoglucemia a tener en cuenta. En los periodos postprandiales y en especial después de la comida presenta hiperglucemia con un máximo muy elevado en CL.

IDENTIFICACIÓN ADULTOS												
110ARX6481Q90R0025P02679	Media ± SD	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Población
Glucosa Media (mg/dl)	125,7 ± 14,3	117,8	111,0	114,6	131,4	131,6	132,5	127,4	101,6	148,8	140,3	125,7 ± 31,1
Percentil 2.5% Glucosa (mg/dl)	79,9 ± 7,2	80,0	81,0	79,0	84,0	87,0	82,2	84,2	75,0	62,0	85,0	77,0
Percentil 97.5% Glucosa (mg/dl)	170,7 ± 25,5	151,8	149,0	151,8	194,0	170,0	186,0	177,0	127,0	210,0	190,8	193,0
Insulina administrada (U)	45,9 ± 8,7	47,9	49,7	55,9	29,4	54,5	53,5	35,6	41,6	41,2	49,4	45,9
<b>CLOSED LOOP</b>												
Tiempo del target en banda gruesa (%)												
<50 mg/dl	0,0 ± 0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
50-70 mg/dl	1,2 ± 3,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	12,2	0,0	1,2
70-180 mg/dl	90,6 ± 15,8	100,0	100,0	100,0	83,0	100,0	87,2	100,0	100,0	50,3	85,1	90,6
180-300 mg/dl	8,2 ± 12,5	0,0	0,0	0,0	17,0	0,0	12,8	0,0	0,0	37,5	14,9	8,2
>300 mg/dl	0,0 ± 0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Tiempo del target en banda fina (%)												
<70 mg/dl	1,2 ± 3,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	12,2	0,0	1,2
70-140 mg/dl	65,6 ± 23,0	84,4	86,5	85,1	55,9	49,3	58,7	63,9	100,0	24,7	47,6	65,6
140-180 mg/dl	25,0 ± 14,5	15,6	13,5	14,9	27,1	50,7	28,5	36,1	0,0	25,7	37,5	25,0
>180 mg/dl	8,2 ± 12,5	0,0	0,0	0,0	17,0	0,0	12,8	0,0	0,0	37,5	14,9	8,2

Tabla 4.8. Datos de la población de pacientes en CL. Target 110



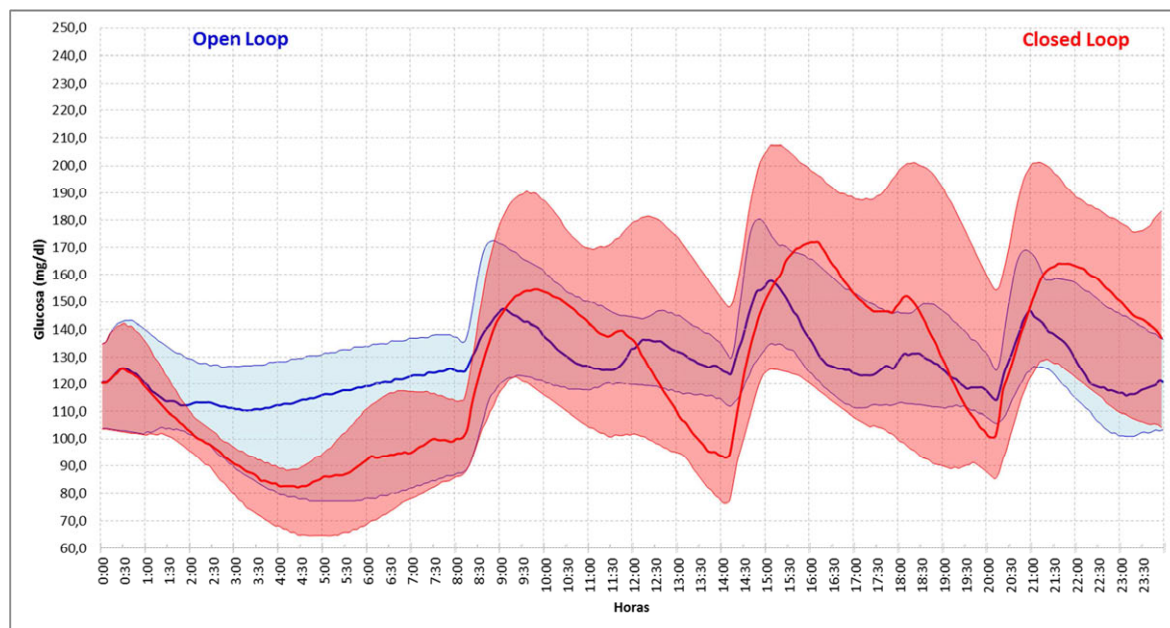


Figura 4.16. Comparativa Respuesta glucémica en OL/CL Target 110

Observando la Tabla 4.8 y la Figura 4.16 se puede decir que la población de pacientes logra un control normoglucémico con los siguientes valores. La media conseguida es de 125,7 mg/dl, con un mínimo de 79,9 mg/dl y un máximo de 170,7 mg/dl, siendo el 90,6% del tiempo en la banda 70-180 mg/dl del target grueso. En el target fino el 65,6% del tiempo está en la banda 70-140 mg/dl y el 25% en la banda 140-180 mg/dl. Cabe destacar que el paciente 9 ha manifestado el valor más bajo de glucosa 62 mg/dl y el valor más alto de glucosa 210 mg/dl.

El paciente 3 parece ser el más resistente a la insulina al necesitar 55,9 U/día para conseguir 114,6 mg/dl de media, por el contrario el paciente 4 parece ser el más sensible puesto que necesita de 29,4 U/día para conseguir 131,4 mg/dl.

En este ensayo en el periodo basal los valores de la población de pacientes tienen una glucosa más baja en CL. En los periodos postprandiales presenta hiperglucemia en CL.

IDENTIFICACIÓN ADULTOS												
120ARX6481Q90R0025P02679	Media ± SD	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Población
Glucosa Media (mg/dl)	126,6 ± 14,9	117,3	111,5	114,6	133,3	132,1	137,6	127,4	101,7	148,6	142,3	126,6 ± 31,3
Percentil 2.5% Glucosa (mg/dl)	79,3 ± 8,4	77,0	81,0	79,0	87,0	87,0	82,2	84,2	71,0	60,0	85,0	76,0
Percentil 97.5% Glucosa (mg/dl)	173,8 ± 26,1	153,0	153,8	149,8	205,0	171,0	191,0	177,0	133,0	211,0	193,0	196,0
Insulina administrada (U)	45,5 ± 8,7	47,9	51,9	57,2	29,2	51,1	52,2	34,7	41,2	41,3	47,8	45,5
CLOSED LOOP	Tiempo del target en banda gruesa (%)											
	<50 mg/dl	0,0 ± 0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	50-70 mg/dl	1,3 ± 4,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	13,2	0,0	1,3
	70-180 mg/dl	89,8 ± 16,4	100,0	100,0	100,0	85,1	100,0	83,0	100,0	49,3	80,6	89,8
	180-300 mg/dl	8,9 ± 12,9	0,0	0,0	0,0	14,9	0,0	17,0	0,0	37,5	19,4	8,9
	>300 mg/dl	0,0 ± 0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Tiempo del target en banda fina (%)											
	<70 mg/dl	1,3 ± 4,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	13,2	0,0	1,3
	70-140 mg/dl	64,9 ± 23,0	77,1	88,5	85,4	60,4	49,0	54,2	63,9	100,0	23,6	64,9
	140-180 mg/dl	24,9 ± 14,2	22,9	11,5	14,6	24,7	51,0	28,8	36,1	0,0	25,7	24,9
	>180 mg/dl	8,9 ± 12,9	0,0	0,0	0,0	14,9	0,0	17,0	0,0	37,5	19,4	8,9

Tabla 4.9. Datos de la población de pacientes en CL. Target 120

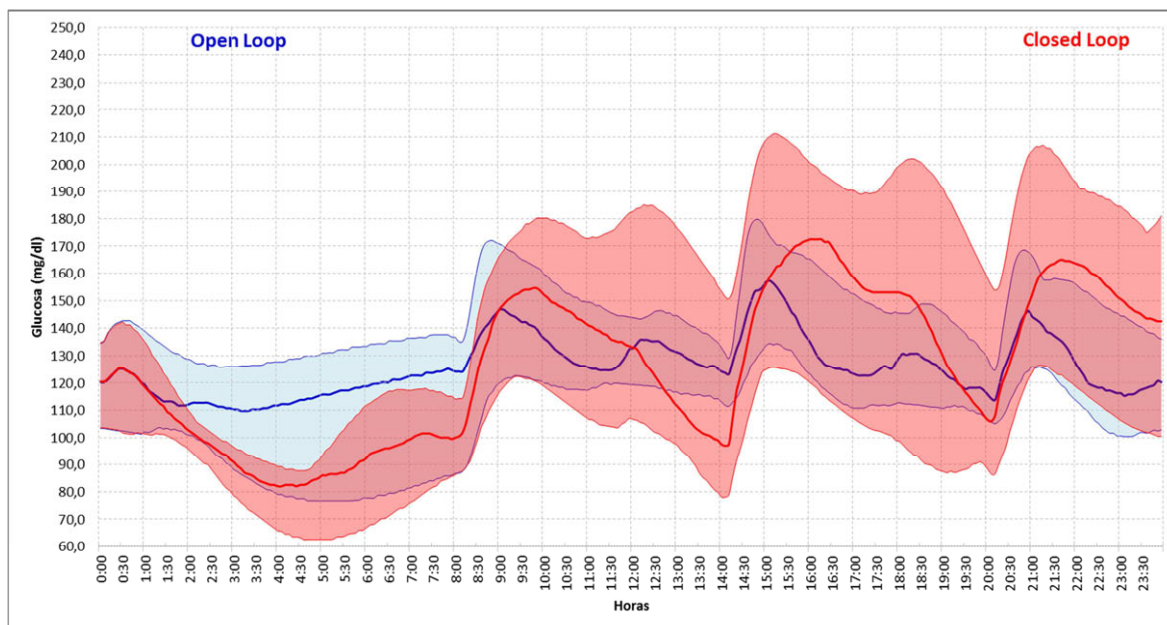


Figura 4.17. Comparativa Respuesta glucémica en OL/CL Target 120

Observando la Tabla 4.9 y la Figura 4.17 se puede decir que la población de pacientes logra un control normoglucémico con los siguientes valores. La media conseguida es de 126,6 mg/dl, con un mínimo de 79,3 mg/dl y un máximo de 173,8 mg/dl, siendo el 89,8% del tiempo en la banda 70-180 mg/dl del target grueso. En el target fino el 64,9% del tiempo está en la banda 70-140 mg/dl y el 24,9% en la banda 140-180 mg/dl. Cabe destacar que el paciente 9 ha manifestado el valor más bajo de glucosa 60 mg/dl y el valor más alto de glucosa 211 mg/dl.

El paciente 3 parece ser el más resistente a la insulina al necesitar 57,2 U/día para conseguir 114,6 mg/dl de media, por el contrario el paciente 4 parece ser el más sensible puesto que necesita de 29,2 U/día para conseguir 133,3 mg/dl.

En este ensayo en el periodo basal los valores de la población de pacientes tienen una glucosa más baja en CL. En los periodos postprandiales presenta hiperglucemia en CL.

### Influencia de la cuantificación de insulina

IDENTIFICACIÓN ADULTOS													
100ARX6481Q90R0001P02679	Media ± SD	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Población	
Glucosa Media (mg/dl)	126,6 ± 14,4	121,0	115,3	115,2	127,1	131,5	133,2	127,4	101,5	151,6	142,7	126,6 ± 31,3	
Percentil 2.5% Glucosa (mg/dl)	81,1 ± 7,2	83,2	87,0	80,0	82,2	87,0	83,0	85,0	76,0	63,0	85,0	79,0	
Percentil 97.5% Glucosa (mg/dl)	172,7 ± 26,8	154,0	152,0	151,8	199,0	170,0	186,0	178,8	127,0	215,0	193,8	197,0	
Insulina administrada (U)	48,1 ± 8,5	48,3	52,6	57,5	35,2	58,3	55,4	37,0	41,7	42,2	52,5	48,1	
Tiempo del target en banda gruesa (%)													
<50 mg/dl	0,0 ± 0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
50-70 mg/dl	1,1 ± 3,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	11,5	0,0	1,1	
70-180 mg/dl	89,6 ± 17,3	100,0	100,0	100,0	86,5	100,0	87,2	97,9	100,0	45,1	79,5	89,6	
180-300 mg/dl	9,2 ± 14,2	0,0	0,0	0,0	13,5	0,0	12,8	2,1	0,0	43,4	20,5	9,2	
>300 mg/dl	0,0 ± 0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
Tiempo del target en banda fina (%)													
<70 mg/dl	1,1 ± 3,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	11,5	0,0	1,1	
70-140 mg/dl	65,6 ± 21,7	78,1	79,9	85,1	68,8	50,3	58,0	63,9	100,0	25,0	46,5	65,6	
140-180 mg/dl	24,1 ± 13,3	21,9	20,1	14,9	17,7	49,7	29,2	34,0	0,0	20,1	33,0	24,1	
>180 mg/dl	9,2 ± 14,2	0,0	0,0	0,0	13,5	0,0	12,8	2,1	0,0	43,4	20,5	9,2	

Tabla 4.10. Datos de la población de pacientes en CL. Resolución 1 mU

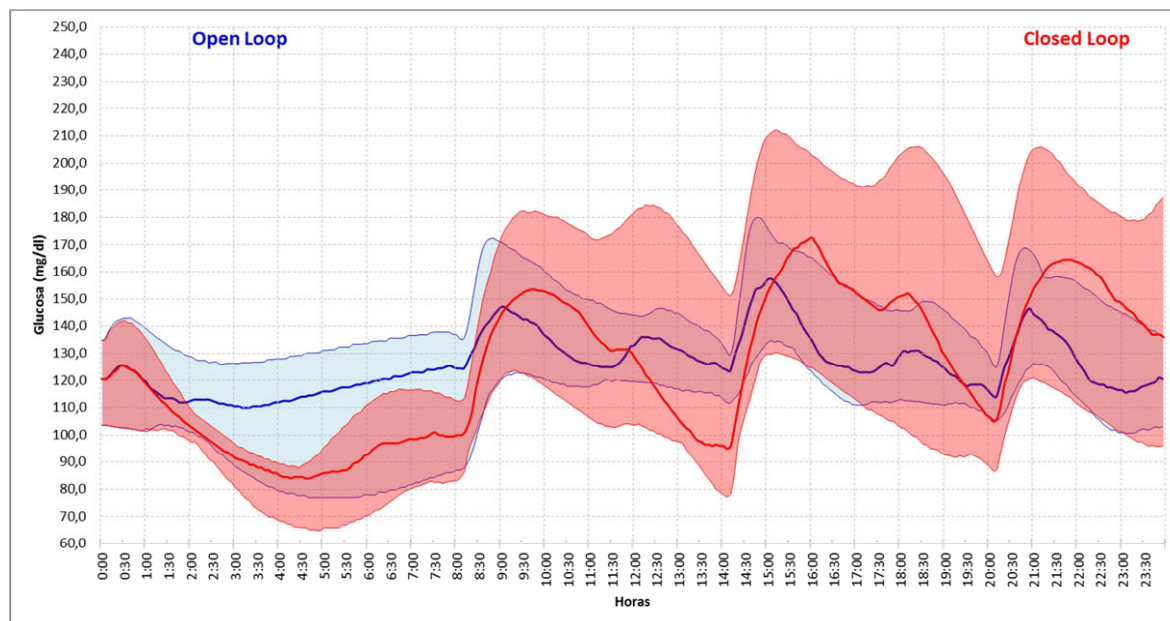


Figura 4.18. Comparativa Respuesta glucémica en OL/CL .Resolución 1 mU

Observando la Tabla 4.10 y la Figura 4.18 se puede decir que la población de pacientes logra un control normoglucémico con los siguientes valores. La media conseguida es de 126,6 mg/dl, con un mínimo de 81,1 mg/dl y un máximo de 172,7 mg/dl, siendo el 89,6% del tiempo en la banda 70-180 mg/dl del target grueso. En el target fino el 65,6% del tiempo está en la banda 70-140 mg/dl y el 25,1% en la banda 140-180 mg/dl. Cabe destacar que el paciente 9 ha manifestado el valor más bajo de glucosa 63 mg/dl y el valor más alto de glucosa 215 mg/dl.

El paciente 5 parece ser el más resistente a la insulina al necesitar 58,3 U/día para conseguir 131,5 mg/dl de media, por el contrario el paciente 4 parece ser el más sensible puesto que necesita de 35,2 U/día para conseguir 127,1 mg/dl.

En este ensayo en el periodo basal los valores de la población de pacientes tienen una glucosa más baja en CL. En los periodos postprandiales presenta hiperglucemia en CL.

		IDENTIFICACIÓN ADULTOS											
CLOSED LOOP	100ARX6481Q90R005P02679	Media ± SD	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Población
	Glucosa Media (mg/dl)	128,3 ± 14,3	120,8	113,0	116,0	129,9	130,3	135,8	138,6	105,6	151,7	141,1	128,3 ± 30,8
	Percentil 2.5% Glucosa (mg/dl)	81,9 ± 7,6	84,0	86,0	82,0	80,0	86,0	85,0	90,0	77,0	63,0	86,0	79,0
	Percentil 97.5% Glucosa (mg/dl)	174,1 ± 28,7	154,0	148,0	145,0	204,7	167,8	195,0	189,0	130,8	214,8	192,0	199,0
	Insulina administrada (U)	48,3 ± 8,9	48,3	52,5	58,6	32,5	57,9	56,6	38,3	42,7	42,5	52,7	48,3
	Tiempo del target en banda gruesa (%)												
	<50 mg/dl	0,0 ± 0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	50-70 mg/dl	1,1 ± 3,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	10,8	0,0	1,1
	70-180 mg/dl	87,7 ± 17,3	100,0	100,0	100,0	80,2	100,0	81,6	86,5	100,0	45,1	83,7	87,7
	180-300 mg/dl	11,2 ± 14,4	0,0	0,0	0,0	19,8	0,0	18,4	13,5	0,0	44,1	16,3	11,2
	>300 mg/dl	0,0 ± 0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Tiempo del target en banda fina (%)												
	<70 mg/dl	1,1 ± 3,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	10,8	0,0	1,1
	70-140 mg/dl	64,3 ± 22,5	78,1	83,3	88,2	60,8	52,1	56,6	50,3	100,0	26,0	47,6	64,3
	140-180 mg/dl	23,4 ± 13,7	21,9	16,7	11,8	19,4	47,9	25,0	36,1	0,0	19,1	36,1	23,4
>180 mg/dl	11,2 ± 14,4	0,0	0,0	0,0	19,8	0,0	18,4	13,5	0,0	44,1	16,3	11,2	

Tabla 4.11. Datos de la población de pacientes en CL. Resolución 50 mU

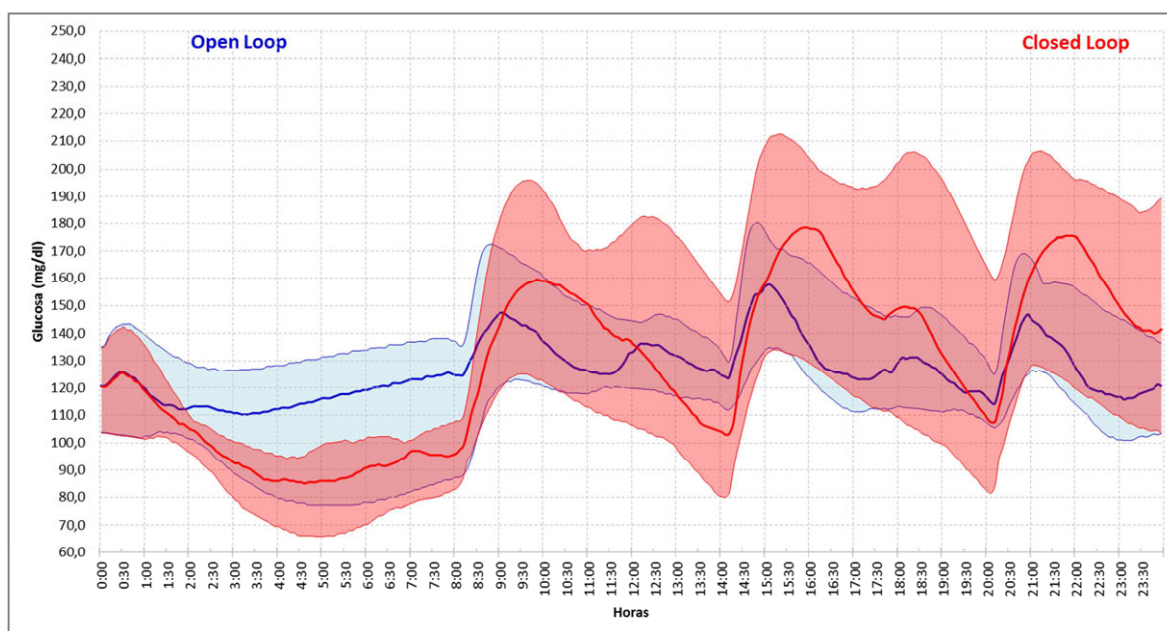


Figura 4.19. Comparativa Respuesta glucémica en OL/CL .Resolución 50 mU

Observando la Tabla 4.11 y la Figura 4.19 se puede decir que la población de pacientes logra un control normoglucémico con los siguientes valores. La media conseguida es de 128,3 mg/dl, con un mínimo de 81,9 mg/dl y un máximo de 174,1 mg/dl, siendo el 87,7% del tiempo en la banda 70-180 mg/dl del target grueso. En el target fino el 64,3% del tiempo está en la banda 70-140 mg/dl y el 23,4% en la banda 140-180 mg/dl. Cabe destacar que el paciente 9 ha manifestado el valor más bajo de glucosa 63 mg/dl y el valor más alto de glucosa 214,8 mg/dl.

El paciente 3 parece ser el más resistente a la insulina al necesitar 58,6 U/día para conseguir 116 mg/dl de media, por el contrario el paciente 4 parece ser el más sensible puesto que necesita de 32,5 U/día para conseguir 129,9 mg/dl.

En este ensayo en el periodo basal los valores de la población de pacientes tienen una glucosa más baja en CL. En los periodos postprandiales presenta hiperglucemia en CL.

IDENTIFICACIÓN ADULTOS												
100ARX6481Q0R0025P02679	Media ± SD	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Población
Glucosa Media (mg/dl)	124,7 ± 14,1	117,0	111,2	113,3	129,6	128,0	132,8	127,4	101,1	149,0	137,4	124,7 ± 31,1
Percentil 2.5% Glucosa (mg/dl)	80,0 ± 7,1	83,0	84,0	78,0	82,0	85,0	82,2	84,2	75,0	62,0	85,0	77,0
Percentil 97.5% Glucosa (mg/dl)	170,2 ± 27,2	148,0	151,0	148,8	203,8	163,8	188,0	177,0	126,0	210,0	186,0	194,0
Insulina administrada (U)	47,1 ± 9,3	47,9	51,3	57,0	29,8	57,4	55,2	36,9	41,3	41,8	52,5	47,1
Tiempo del target en banda gruesa (%)												
<50 mg/dl	0,0 ± 0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
50-70 mg/dl	1,2 ± 3,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	12,2	0,0	1,2
70-180 mg/dl	91,3 ± 16,0	100,0	100,0	100,0	87,5	100,0	85,8	100,0	100,0	49,0	90,6	91,3
180-300 mg/dl	7,5 ± 12,5	0,0	0,0	0,0	12,5	0,0	14,2	0,0	0,0	38,9	9,4	7,5
>300 mg/dl	0,0 ± 0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Tiempo del target en banda fina (%)												
<70 mg/dl	1,2 ± 3,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	12,2	0,0	1,2
70-140 mg/dl	68,3 ± 23,0	89,6	89,9	86,8	62,2	57,6	58,3	63,9	100,0	24,7	50,0	68,3
140-180 mg/dl	23,0 ± 14,3	10,4	10,1	13,2	25,3	42,4	27,4	36,1	0,0	24,3	40,6	23,0
>180 mg/dl	7,5 ± 12,5	0,0	0,0	0,0	12,5	0,0	14,2	0,0	0,0	38,9	9,4	7,5

Tabla 4.12. Datos de la población de pacientes en CL. Umbral cuantificador 0



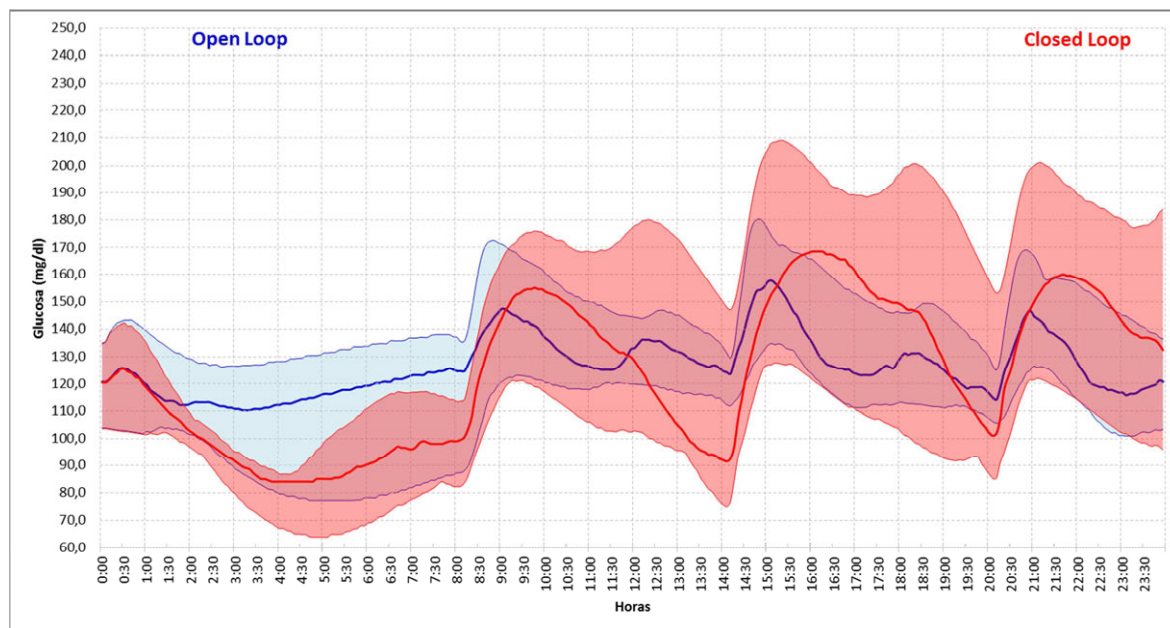


Figura 4.20. Comparativa Respuesta glucémica en OL/CL. Umbral cuantificador 0

Observando la Tabla 4.12 y la Figura 4.20 se puede decir que la población de pacientes logra un control normoglucémico con los siguientes valores. La media conseguida es de 124,7 mg/dl, con un mínimo de 80 mg/dl y un máximo de 170,2 mg/dl, siendo el 91,3% del tiempo en la banda 70-180 mg/dl del target grueso. En el target fino el 68,3% del tiempo está en la banda 70-140 mg/dl y el 23% en la banda 140-180 mg/dl. Cabe destacar que el paciente 9 ha manifestado el valor más bajo de glucosa 62 mg/dl y el valor más alto de glucosa 210 mg/dl.

El paciente 5 parece ser el más resistente a la insulina al necesitar 57,4 U/día para conseguir 128 mg/dl de media, por el contrario el paciente 4 parece ser el más sensible puesto que necesita de 29,8 U/día para conseguir 129,6 mg/dl.

En este ensayo en el periodo basal los valores de la población de pacientes tienen una glucosa más baja en CL. En los periodos postprandiales presenta hiperglucemia en CL.

## Influencia del filtro

IDENTIFICACIÓN ADULTOS												
100ARX6481Q90R0025P01428	Media ± SD	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Población
Glucosa Media (mg/dl)	125,2 ± 13,6	117,4	114,6	113,1	130,0	127,9	132,7	127,4	102,1	149,0	137,4	125,2 ± 30,8
Percentil 2.5% Glucosa (mg/dl)	80,2 ± 7,1	83,0	85,0	79,0	82,0	85,0	82,2	84,2	75,0	62,0	85,0	77,0
Percentil 97.5% Glucosa (mg/dl)	170,1 ± 27,2	149,0	149,0	148,8	201,8	163,8	188,0	177,0	126,0	210,8	187,0	193,0
Insulina administrada (U)	46,9 ± 9,3	47,8	49,9	56,9	29,9	57,7	55,2	36,8	40,6	41,9	52,5	46,9
CLOSED LOOP	Tiempo del target en banda gruesa (%)											
	<50 mg/dl	0,0 ± 0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	50-70 mg/dl	1,2 ± 3,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	12,2	0,0	1,2
	70-180 mg/dl	91,4 ± 15,8	100,0	100,0	100,0	88,2	100,0	86,1	100,0	49,3	90,6	91,4
	180-300 mg/dl	7,4 ± 12,3	0,0	0,0	0,0	11,8	0,0	13,9	0,0	38,5	9,4	7,4
	>300 mg/dl	0,0 ± 0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Tiempo del target en banda fina (%)											
	<70 mg/dl	1,2 ± 3,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	12,2	0,0	1,2
	70-140 mg/dl	66,9 ± 21,7	87,2	76,7	87,2	61,1	59,7	58,3	63,9	100,0	24,7	66,9
	140-180 mg/dl	24,5 ± 13,1	12,8	23,3	12,8	27,1	40,3	27,8	36,1	0,0	24,7	24,5
	>180 mg/dl	7,4 ± 12,3	0,0	0,0	0,0	11,8	0,0	13,9	0,0	38,5	9,4	7,4

Tabla 4.13. Datos de la población de pacientes en CL. Filtro

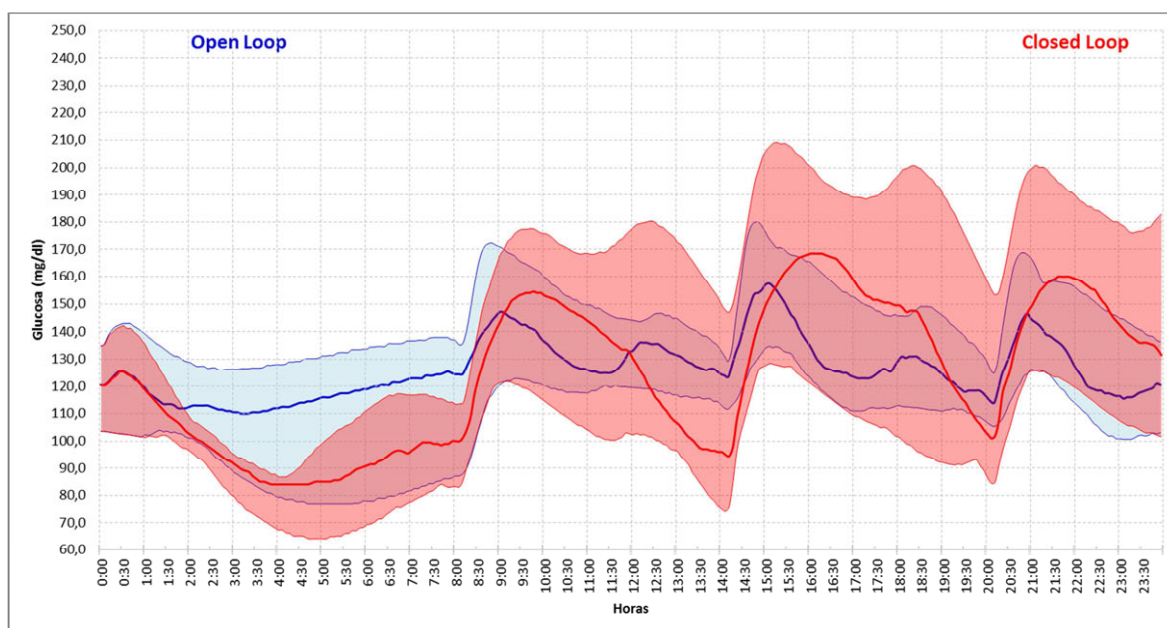


Figura 4.21. Comparativa Respuesta glucémica en OL/CL. Filtro

Observando la Tabla 4.13 y la Figura 4.21 se puede decir que la población de pacientes logra un control normoglucémico con los siguientes valores. La media conseguida es de 125,2 mg/dl, con un mínimo de 80,2 mg/dl y un máximo de 170,1 mg/dl, siendo el 91,4% del tiempo en la banda 70-180 mg/dl del target grueso. En el target fino el 66,9% del tiempo está en la banda 70-140 mg/dl y el 24,5% en la banda 140-180 mg/dl. Cabe destacar que el paciente 9 ha manifestado el valor más bajo de glucosa 62 mg/dl y el valor más alto de glucosa 210,8 mg/dl.

El paciente 5 parece ser el más resistente a la insulina al necesitar 57,7 U/día para conseguir 127,9 mg/dl de media, por el contrario el paciente 4 parece ser el más sensible puesto que necesita de 29,9 U/día para conseguir 130 mg/dl.

En este ensayo en el periodo basal los valores de la población de pacientes tienen una glucosa más baja en CL. En los periodos postprandiales presenta hiperglucemia en CL.

### Influencia de la intervención del paciente

		IDENTIFICACIÓN ADULTOS											Población
100ARX6481Q90R0025P02679		Media ± SD	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
SEMI CLOSED LOOP	Glucosa Media (mg/dl)	112,7 ± 9,7	107,7	104,8	102,9	118,7	109,0	123,4	123,3	96,2	121,1	119,8	112,7 ± 28,0
	Percentil 2.5% Glucosa (mg/dl)	79,1 ± 6,6	83,0	83,2	79,2	80,2	85,0	77,0	81,0	74,2	63,0	85,0	77,0
	Percentil 97.5% Glucosa (mg/dl)	155,8 ± 25,4	136,0	134,0	140,8	184,8	138,7	187,0	193,8	122,8	164,0	156,0	173,0
	Insulina administrada (U)	53,0 ± 12,3	51,6	54,9	62,2	31,6	70,5	58,4	37,9	42,3	56,3	64,1	53,0
	Tiempo del target en banda gruesa (%)												
	<50 mg/dl	0,0 ± 0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	50-70 mg/dl	1,1 ± 3,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	11,1	0,0	1,1
	70-180 mg/dl	96,8 ± 4,5	100,0	100,0	100,0	95,5	100,0	93,1	90,3	100,0	88,9	100,0	96,8
	180-300 mg/dl	2,1 ± 3,6	0,0	0,0	0,0	4,5	0,0	6,9	9,7	0,0	0,0	0,0	2,1
	>300 mg/dl	0,0 ± 0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Tiempo del target en banda fina (%)												
	<70 mg/dl	1,1 ± 3,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	11,1	0,0	1,1
	70-140 mg/dl	84,5 ± 17,1	100,0	100,0	96,5	74,0	98,3	70,1	80,9	100,0	50,7	74,7	84,5
	140-180 mg/dl	12,3 ± 13,7	0,0	0,0	3,5	21,5	1,7	22,9	9,4	0,0	38,2	25,3	12,3
	>180 mg/dl	2,1 ± 3,6	0,0	0,0	0,0	4,5	0,0	6,9	9,7	0,0	0,0	0,0	2,1

Tabla 4.14. Datos de la población de pacientes en SCL

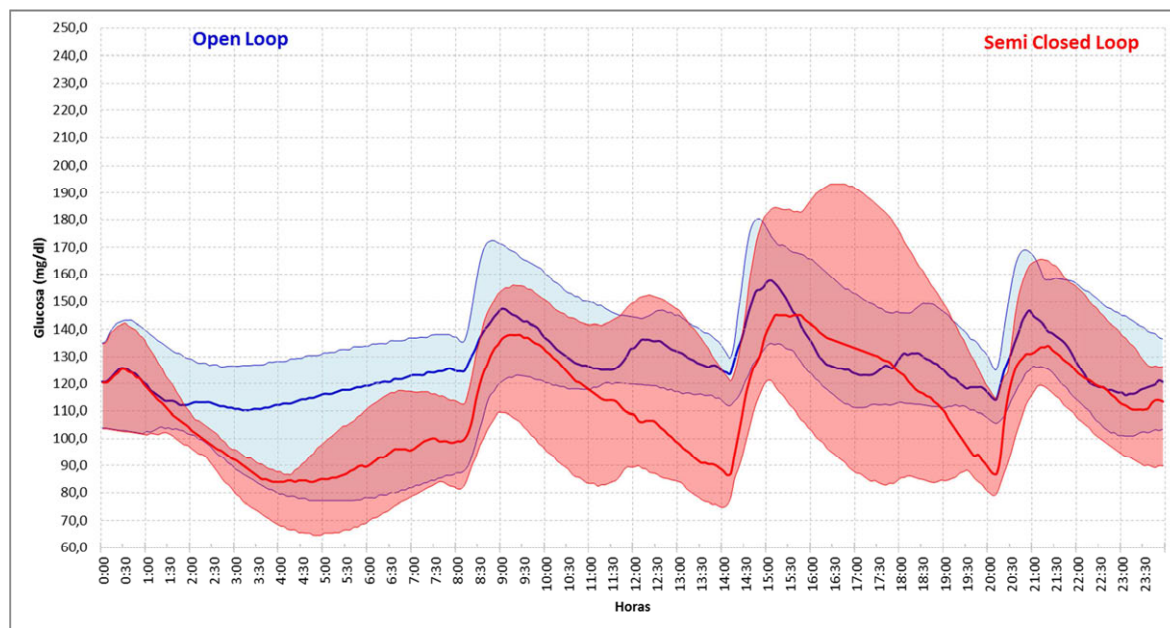


Figura 4.22. Comparativa Respuesta glucémica en OL/SCL.

Observando la Tabla 4.14 y la Figura 4.22 se puede decir que la población de pacientes logra un control normoglucémico con los siguientes valores. La media conseguida es de 112,7 mg/dl, con un mínimo de 79,1 mg/dl y un máximo de 155,8 mg/dl, siendo el 96,8% del tiempo en la banda 70-180 mg/dl del target grueso. En el target fino el 84,5% del tiempo está en la banda 70-140 mg/dl y el 12,3% en la banda 140-180 mg/dl. Cabe destacar que el paciente 9 ha manifestado el valor más bajo de glucosa 63 mg/dl y el paciente 7 el valor más alto de glucosa 193,8 mg/dl.

El paciente 5 parece ser el más resistente a la insulina al necesitar 70,5 U/día para conseguir 109 mg/dl de media, por el contrario el paciente 4 parece ser el más sensible puesto que necesita de 31,6 U/día para conseguir 118,7 mg/dl.

En este ensayo en el periodo basal los valores de la población de pacientes tienen una glucosa más baja en SCL. En los periodos postprandiales presenta niveles más altos en SCL en la ingesta de la comida, pero en cambio mejora en el desayuno y la cena.

#### 4.1.2.3. Predictor SCL-Smith

IDENTIFICACIÓN ADULTOS												
100ARX6486Q90R0025P02679	Media ± SD	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Población
Glucosa Media (mg/dl)	108,6 ± 7,8	107,2	105,3	101,8	108,1	107,9	115,8	111,3	92,9	116,9	119,1	108,6 ± 25,6
Percentil 2.5% Glucosa (mg/dl)	78,2 ± 7,8	84,0	86,0	78,0	81,0	85,0	70,0	77,0	74,2	62,0	85,0	74,0
Percentil 97.5% Glucosa (mg/dl)	151,1 ± 21,4	134,0	136,0	140,0	179,8	135,0	188,0	161,8	122,0	157,8	156,8	160,0
Insulina administrada (U)	53,4 ± 12,2	50,5	54,0	61,3	33,3	71,0	60,3	38,6	42,2	57,6	65,2	53,4
Tiempo del target en banda gruesa (%)												
<50 mg/dl	0,0 ± 0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
50-70 mg/dl	1,4 ± 3,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,1	0,0	0,0	11,8	0,0	1,4
70-180 mg/dl	97,6 ± 4,4	100,0	100,0	100,0	97,2	100,0	91,0	100,0	100,0	88,2	100,0	97,6
180-300 mg/dl	1,0 ± 2,3	0,0	0,0	0,0	2,8	0,0	6,9	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0
>300 mg/dl	0,0 ± 0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Tiempo del target en banda fina (%)												
<70 mg/dl	1,4 ± 3,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,1	0,0	0,0	11,8	0,0	1,4
70-140 mg/dl	88,0 ± 13,2	100,0	100,0	96,9	84,0	100,0	77,8	81,9	100,0	63,2	75,7	88,0
140-180 mg/dl	9,7 ± 10,3	0,0	0,0	3,1	13,2	0,0	13,2	18,1	0,0	25,0	24,3	9,7
>180 mg/dl	1,0 ± 2,3	0,0	0,0	0,0	2,8	0,0	6,9	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0

Tabla 4.15. Datos de la población de pacientes en SCL-SMITH

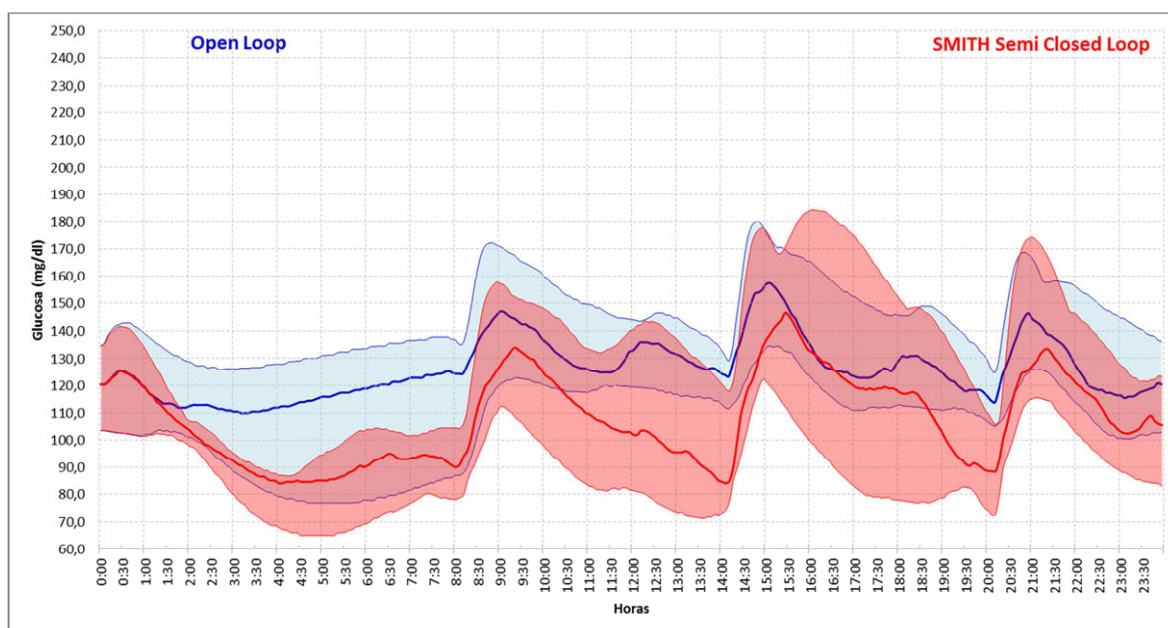


Figura 4.23. Comparativa Respuesta glucémica en OL/SCL-SMITH

Observando la Tabla 4.15 y la Figura 4.23 se puede decir que la población de pacientes logra un control normoglucémico con los siguientes valores. La media conseguida es de 108,6 mg/dl, con un mínimo de 78,2 mg/dl y un máximo de 151,1 mg/dl, siendo el 97,6% del tiempo en la banda 70-180 mg/dl del target grueso. En el target fino el 88% del tiempo está en la banda 70-140 mg/dl y el 9,7% en la banda 140-180 mg/dl. Cabe destacar que el paciente 9 ha manifestado el valor más bajo de glucosa 62 mg/dl y el paciente 6 el valor más alto de glucosa 188 mg/dl.

El paciente 5 parece ser el más resistente a la insulina al necesitar 71 U/día para conseguir 107,9 mg/dl de media, por el contrario el paciente 4 parece ser el más sensible puesto que necesita de 33,3 U/día para conseguir 108,1 mg/dl.

En este ensayo en el periodo basal los valores de la población de pacientes tienen una glucosa más baja en SMITH. En los periodos postprandiales presenta niveles más altos en SMITH en la ingesta de la comida y la cena, pero en cambio mejora en el desayuno. No hay casi desfase entre ambas respuestas glucémicas, niveles muy próximos a la terapia CSII.

## 4.2. Discusión de los resultados

En este apartado se va a discutir los aspectos más relevantes de los resultados obtenidos en la experimentación. Todos los resultados obtenidos con el IMC en la experimentación se comparan con la terapia CSII, además hay alguna prueba en concreto que se hacen referencia durante este apartado donde se comparan resultados con la misma terapia IMC para obtener conclusiones más relevantes.

En primer lugar la elección de los 10 adultos para la experimentación se debe a que la mayoría de estudios clínicos reales se hace con la población adulta por lo que con esta elección es más fácil realizar una comparación. En un futuro se ampliará para el resto de población. En las representaciones gráficas con datos glucémicos se ha elegido



los percentiles porque se consiguen valores más conservadores además es de uso habitual en la comunidad científica.

Todos los pacientes presentan normoglucemia para la terapia CSII, cabe destacar que el paciente 4 presenta el menor peso y es uno de los que necesita menor insulina para absorber una ingesta, esta puede ser la razón por la que presenta el valor más alto de la población. El paciente 5 al contrario es uno de los que necesita mayor insulina para absorber una ingesta. El paciente 9 ha manifestado el valor más bajo de glucosa. La terapia CSII tiene los efectos asociados a la cuantificación y al adelanto del bolo prandial al administrarse la cantidad calculada antes de realizar la ingesta.

En el experimento con el IMC clásico se puede ver el problema que hay con esta estructura aplicándolo para este proyecto porque aunque de forma teórica cumple la teoría IMC los resultados obtenidos se aleja por completo de la normoglucemia en muchos pacientes. El controlador daba unos valores de insulina negativos para el paciente y además una propuesta en la que no se consiguen unos parámetros universales de control para la población de pacientes por lo que es inviable.

A raíz de la no viabilidad del IMC clásico se busca una solución alternativa manteniendo la misma topología. El cambio se produce en el controlador donde se realiza una nueva formulación relacionando las ganancias estáticas del controlador, una glucosa genérica de los pacientes y la insulina basal dependiente de la glucosa de target introducida. Con este cambio se consigue unos parámetros universales para la población de pacientes con un comportamiento normoglucémico aceptable, pero al no utilizar los polos y los ceros, como resultado de identificación, del IMC clásico repercute en la respuesta de control siendo menos fina y perdiendo dinámica. Al realizar simulaciones con el nuevo controlador, el cual se le llamará IMC glucémico, en modo CL teniendo en cuenta el retardo en la medida se puede observar que hay un comportamiento peor que en la terapia CSII. El algoritmo IMC funciona en modo automático sin la intervención del paciente, es por ese el motivo por el que desvía en toda la población muestras del target fino hacia la hipo e hiper glucemia pasando de 0 a 1,2% en hipo y de 0,1 a 7,8% en hiperglucemia. En el periodo basal los valores de la población de pacientes tienen una glucosa más baja y tienen valores mayores de glucosa postprandial debido a la “mala actuación” en algunos de los pacientes. La insulina administrada al paciente se reduce considerablemente con la terapia IMC glucémica.

Los resultados obtenidos en las pruebas realizadas teniendo la influencia del orden del modelo bajo estudio son muy similares debido a que se utiliza solo la ganancia en el controlador. La media conseguida ronda de 124 a 126 mg/dl con un porcentaje de 90-91% del tiempo en la banda 70-180 mg/dl del target grueso. Los resultados comparados entre el efecto histórico de la insulina y el modelo de referencia muestran unos valores de glucosa postprandiales más alto en el desayuno. A la misma conclusión se llega con los resultados del efecto del retardo. El efecto del histórico de la glucosa comparado con el modelo de referencia se observan valores de glucosa postprandiales más alto en la comida. Se puede decir que la variación de los resultados es mínima de una prueba a otra, solo en el efecto histórico de la glucosa se obtiene alguna diferencia porque el paciente 4 tiene una mayor oscilación debido a que el tiempo de suspensión aumenta en esta prueba. Por tanto se sugiere trabajar con órdenes bajos en modelos paramétricos ARX.

En las pruebas realizadas teniendo la influencia del target bajo estudio si hay diferencias en los perfiles glucémicos. En los periodos postprandiales y en especial después de la comida presenta hiperglucemia con un máximo muy elevado en los casos de target a 80 y a 90, esto es debido a ser valores muy bajos y el tiempo de suspensión de la bomba para evitar hipos puede dar a efectos rebotes y oscilar. Por eso en los casos

de tener el target a 110 y a 120 mejoran los resultados porque el tiempo de la suspensión de la bomba se reduce y provoca menos oscilaciones y efectos rebotes en los pacientes.

En las pruebas realizadas con la influencia de la cuantificación de insulina teniendo la resolución del cuantificador bajo estudio se obtienen unos resultados donde se puede sacar las siguientes conclusiones, siendo referencia la resolución a 25mU:

- Comparativa Resolución a 50mU: A esta resolución se obtienen peores resultados de glucosa postprandiales tanto los valores de hiper y los de hipo. Esto se debe a que al ser una resolución más grande el ajuste es más tosco.
- Comparativa Resolución a 1mU: A esta resolución se obtienen mejores resultados de glucosa postprandiales tanto los valores de hiper y los de hipo. Esto se debe a que al ser una resolución más pequeña el ajuste es más fina.

Respecto a las pruebas realizadas teniendo el umbral del cuantificador bajo estudio se puede observar que se reducen los valores de glucosa en hiper postprandiales en el desayuno, pero, es una variación leve por lo que considerando o no el umbral es la resolución del cuantificador el que marca la diferencia.

En los resultados obtenidos en las pruebas realizadas teniendo la influencia del filtro bajo estudio no se puede destacar ninguna mejora ni diferencia. Al ser un polo más restrictivo la señal se tendría que suavizar y aumentar el retardo, pero al comparar los resultados entre el ensayo con el polo habitual y el ensayo con la modificación del polo en el filtro se obtienen valores muy similares debido a que se utiliza solo la ganancia en el controlador.

En cuanto a la experimentación con el controlador IMC glucémico en modo SCL (intervención del paciente) se ve una clara mejora respecto al modo CL eliminando casi por completo el retardo puesto que ahora se administra una cantidad de insulina prandial antes de la ingesta. Continúa teniendo valores más bajos y más altos postprandiales después de las comida en especial, pero más próximos que los obtenidos en CL. Comparando el modo de control CL con SCL se observa en toda la población muestras del target fino de hipoglucemia pasando de 1,2 a 1,1% y de hiperglucemia pasando de 7,8% a 2,1%.

Añadiendo en modo SCL el predictor Smith se obtienen los valores más próximos a la terapia CSII, mejorando el periodo postprandial. Comparando el target fino de los modos de control SCL (A) y SCL-Smith (B) se observan en ambas muestras hacia la hipoglucemia (A 1,1 vs B 1,4%) y de hiperglucemia (A 2,1 vs B 1,0%). Con estos datos se demuestra que el Controlador Smith reduce los valores de hiperglucemia dando como resultado un rango de normoglucemia más óptimo. La desviación producida en la hipoglucemia se debe a la oscilación del paciente 6 producido por la suspensión de la bomba efecto ya explicado con anterioridad. En la siguiente Figura 4.24 se puede observar con claridad lo valorado entre las comparativas entre SCL Y SCL-Smith, además las siguientes diferencias medias respecto al SCL-Smith:

- En el percentil 97,5% hay 0,01 mg/dl por muestra y 0,002 mg/dl por minuto menos de glucosa.
- En la mediana hay 0,03 mg/dl por muestra y 0,006 mg/dl por minuto menos de glucosa.

- En el percentil 2,5% hay 0,02 mg/dl por muestra y 0,005 mg/dl por minuto más de glucosa.

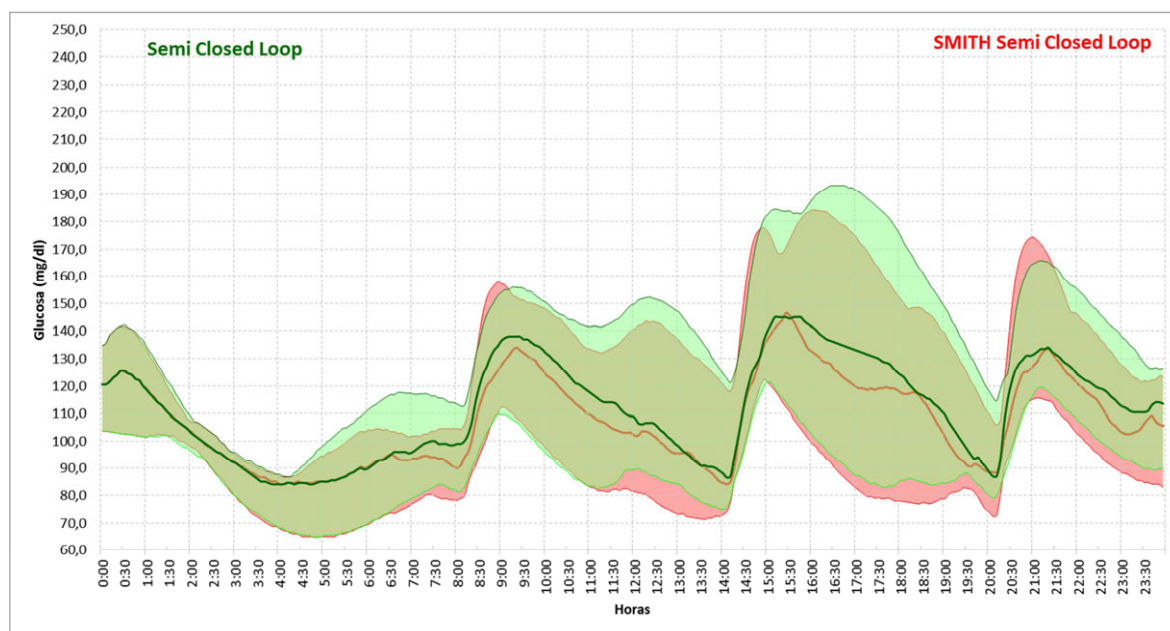


Figura 4.24. Comparativa Respuesta glucémica en SCL/SCL-SMITH

En general el predictor Smith reduce el riesgo de hiperglucemia a costa de disminuir ligeramente el percentil 2.5%, sin entrada apreciable en la zona de hipoglucemia. En el periodo nocturno apenas hay diferencias entre los dos controladores, esto es debido a que el retardo es muy pequeño cuando la variabilidad es pequeña. Pero se observa en los periodos postprandiales cómo el predictor Smith la conducción hacia el target se realiza antes, efecto de la realimentación sin retardo. Cabe también mencionar que en la entrada al desayuno el predictor Smith reduce la glucosa desde casi 2 horas antes.

# 5



## 5. CONCLUSIONES



## 5.1. Conclusiones

En el proyecto para conseguir la viabilidad se ha adaptado el controlador IMC clásico utilizando las ganancias estáticas de un modelo de glucosa, a partir de la ruta subcutánea de infusión y la vía subcutánea de medida. Se mantiene la estructura basada en un controlador por modelo interno (IMC) obtenido con una identificación paramétrica autorregresiva ARX, la cual, toma la diferencia entre los valores conseguidos entre la comparación de la glucosa del paciente y la glucosa del modelo, y un target fijado (glucosa de referencia).

El modo de funcionamiento del controlador en SCL mejora el rango normoglucémico, necesitando la intervención del paciente indicando anticipadamente el momento de las ingestas al controlador pero sin tener que tomar ninguna decisión con respecto a la dosis que se debe administrar. Añadiendo el predictor Smith prácticamente se evita el desfase producido por la medición del sensor o la absorción de carbohidratos.

Además se ha presentado la no viabilidad en simulación de un controlador (IMC) en CL definido por la inversión de un modelo de glucosa. La estructura clásica no es adecuada para la finalidad de este proyecto.

A continuación se presentan las conclusiones parciales sobre la demostración del cumplimiento de las diferentes hipótesis planteadas:

**Hipótesis 1:** *Es posible formular un controlador por modelo interno paramétrico que obtenga un control metabólico en régimen ambulatorio.*

La formulación ha sido posible para una dinámica glucemia-insulina a partir de la estructura IMC clásica y modificando la inversión del modelo de glucosa en el controlador por el uso de las ganancias estáticas.

**Hipótesis 2:** *Las limitaciones debidas a que el controlador utiliza solamente la insulina como variable de control puede disminuir aplicando un sistema de seguridad de suspensión de la bomba de insulina protegiéndolo de episodios de hipoglucemia.*

Debido a la limitación de control en diabetes Tipo 1, donde solo se dispone de la insulina para las subidas de glucosa hace necesario una forma de control para las bajadas de glucosa por lo que se propone el uso de la suspensión de la bomba a partir de un umbral de glucosa.

**Hipótesis 3:** *Es posible aplicar en la estructura IMC un predictor Smith para reducir los efectos del retardo de la medida con un control metabólico aceptable en régimen ambulatorio.*

El uso de un control SCL con el Predictor de Smith mejora los resultados pues se añade al controlador una variable sobre las ingestas con la participación del paciente, pero quitamos libertad al propio controlador.





## **6. TRABAJOS FUTUROS**





Una vez finalizado este proyecto se plantean varias posibilidades de mejora, o de estudio que pueden considerarse como trabajos futuros:

- La predicción de la glucosa del sensor no debería de ser única en un sistema de control en lazo cerrado. Para reducir más aún los retardos se podrían realizar predicciones en otras variables como la insulina en sangre del paciente o de la salida del inversor. Introducir predicciones en los sistemas de estimación, con el objetivo de reducir aún más los retardos de transporte de la glucosa y de la absorción de las dosis de insulina.
- Propuestas para el diseño de un estimador de ingestas que lo hagan robusto frente al ruido. Incluso se podría realizar la proposición de un detector de ingestas con el mínimo retardo, que “ataque” directamente a un modelo de absorción que eliminaría por completo la componente ruidosa.
- En el modo de control en lazo semicerrado buscar otras combinaciones de relacionar la presencia de una ingesta con la aplicación manual del bolo prandial.
- Definir una identificación de doble entrada: insulina e ingestas.
- Definir un IMC basado en la lógica difusa, mediante la integración de un módulo de filtrado difuso variable (MFD), el cual, sustituye al filtro paso bajo utilizado en la estructura IMC clásica. Este bloque MFD actúa cuando la variable controlada se aleja de su valor deseado (setpoint), para así evitar que se originen excesivas oscilaciones ocasionadas por la no linealidad del proceso.





## 7. REFERENCIAS



A. Prados Vílchez, A. Rodríguez Herrero, C. Pérez Gandía, E.J. Gómez Aguilera, M.E. Hernando Pérez, "Predictor Dinámico Paramétrico de la Glucosa Subcutánea en Diabetes Tipo 1: Muestreo y Filtrado", Actas del XXVII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica, pp.640-643, 978-84-608-0990-6, noviembre, 2009.

A. Prados Vílchez, A. Rodríguez Herrero, M.E. Hernando Pérez, C. Pérez Gandía, E.J. Gómez Aguilera. Identificación Paramétrica de la Dinámica de la Diabetes Tipo 1. XXVI Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2008), 978-84-691-3640-9, Valladolid, Octubre 2008.

A. Prados-Vílchez, A. Rodríguez-Herrero, C. Pérez-Gandía, M. Rigla, A. de-Leiva, E.J. Gómez, M.E. Hernando, "Closed-Loop Simulation Study in Type 1 Diabetes with Parametric Inverse Controller", in Proc. 3rd Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes, Kenes International, Basel, Feb. 2010.

A. Prados-Vílchez. Identificación paramétrica en tiempo real del sistema glucorregulatorio humano. Proyecto Fin de Carrera EUITT-UPM. 2008. [PRA08].

A. Rodríguez Herrero, A. Prados Vílchez, C. Pérez Gandía, E.J. Gómez Aguilera, M.E. Hernando Pérez, "Controlador Inverso Paramétrico Adaptativo para el Control en Lazo Cerrado de la Diabetes Tipo 1", Actas del XXVII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica, pp.251-254, 978-84-608-0990-6, noviembre, 2009.

A. Rodríguez, E. Hernando, E.J. Gómez y F. del Pozo. "El Control Automático de la Glucemia". XXII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 04). Santiago de Compostela, pp. 247-252, 84-688-9318-8, Noviembre, 2004.

A. Rodríguez, E. Hernando, G. García, C. Pérez y E.J. Gómez. "Algoritmos por Inversión para el Control en Lazo Cerrado de la Diabetes tipo I". XXIII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 05). Madrid, pp. 99-102, 84-7402-325-4, Noviembre de 2005.

A. Rodríguez-Herrero, C. Pérez-Gandía, M. Rigla, A. de Leiva, E.J. Gómez, and M.E. Hernando "A Simulation Study of an Adaptive Controller for Closed Loop Control in Type 1 Diabetes", Diabetes Technology and Therapeutics. 2010; 12:2:95-104.

A. Rodríguez-Herrero, M.E. Hernando, C. Pérez-Gandía, G. García-Saez, M. Rigla, A. de Leiva, and E.J. Aguilera, "Adaptive Inverse Algorithm for Closed-loop Control in Diabetes", in Proc. 1st Int. Conf. Advanced Technologies and Treatments for Diabetes, Kenes International, Prague, Feb. 2008, pp 46.

A. Rodríguez-Herrero. Propuesta de un Algoritmo de Control en Lazo Cerrado para la Diabetes Tipo 1. Tesis Doctoral UPM. 2010.

Agustín Rodríguez. Seminarios y diapositivas en tratamiento de la diabetes, identificación de sistemas, control en lazo cerrado.

Antonio Molina Pascual. Sistema de Control Borroso en lazo cerrado para Terapias con Insulina en Diabetes Tipo 1. Proyecto Fin de Carrera EUITT-UPM. 2013. [MOL13].

Carlos Amor Amor. Controlador inverso paramétrico en lazo cerrado para el control de la diabetes tipo 1. Proyecto Fin de Carrera EUITT-UPM. 2012. [AMO12].

Francisco Gómez Luna. Control metabólico en lazo cerrado por modelo interno. Proyecto Fin de Carrera EUITT-UPM. 2007. [LUN07].

Jonás Domínguez Hernangómez. Algoritmo de Control Metabólico Adaptativo en Lazo Cerrado Por Inversión de un Modelo de Glucemia. Proyecto Fin de Carrera EUITT-UPM. 2008. [DOM08].

L. Ljung. System Identification. Theory for the user. 2<sup>a</sup> ed. Upper Saddle River, New Jersey. Prentice-Hall PTR, 1999.

Robust process Control. Morari M and Zafiriou E. Englewood Cliffs, NJ, Prentice Hall, 1989.

Several Authors. "The Control Handbook", IEEE Press & CRC Press, EEUU. 1996.

## 7.1. Anexo 1: Relación de la frecuencia de corte con el polo del filtro.

Se va a diseñar un filtro digital con un solo polo real, situado en el punto elegido para que la frecuencia de corte del filtro sea la mitad del ancho de banda de la señal de glucosa. La función de transferencia del filtro digital es la mostrada en la ecuación (7.1.1):

$$(7.1.1) \quad H(z) = \frac{K_H}{1-p_0 z^{-1}}$$

Donde  $K_H$  es la ganancia del filtro y  $p_0$  el polo.

La respuesta en frecuencia se obtiene particularizando en la ecuación (7.1.1)  $z=e^{j\omega}$  y  $\omega=2\pi f_c/f_s$ , donde  $f_c$  es la frecuencia de corte del filtro y  $f_s$  la frecuencia de muestreo.

Para el propósito del filtro se desea un filtro con una ganancia unitaria en la banda de paso, para ello particularizamos la ecuación (7.1.1) para  $z=e^{j0}$  quedando la ecuación (7.1.2):

$$(7.1.2) \quad H(\omega) = H(z=1) = \frac{K_H}{1-p_0} = 1 \rightarrow K_H = 1-p_0, H(z) = \frac{1-p_0}{1-p_0 z^{-1}}$$

El siguiente paso es elegir el valor del polo para cumplir con las especificaciones deseadas, es decir, una frecuencia de corte a 3dB en la mitad del ancho de banda de la señal de glucosa. Con todo esto se obtiene lo mostrado en la ecuación (7.1.3):

$$(7.1.3) \quad |H(\omega_c=0)|^2 = \frac{1}{2} |H(\omega=0)|^2 = \frac{1}{2}$$

Desarrollando el módulo al cuadrado de  $H$  se tiene la expresión de la ecuación (7.1.4):

$$(7.1.4) \quad \frac{(1-p_0)^2}{|1-p_0 e^{-j\omega_c}|^2} = \frac{(1-p_0)^2}{|1-p_0(\cos \omega_c - j \sin \omega_c)|^2} = \frac{(1-p_0)^2}{1-2p_0 \cos \omega_c + p_0^2} = \frac{1}{2}$$

Si se desarrolla la ecuación de segundo grado para  $p_0$  se obtiene la ecuación (7.1.5):

$$(7.1.5) \quad p_0^2 - 2(2 - \cos \omega_c)p_0 + 1 = 0$$

Para simplificar la resolución de la ecuación se formula:  $2 - \cos \omega_c = \gamma_c$  obteniendo que el valor del polo es el mostrado en la ecuación (7.1.6):

$$(7.1.6) \quad p_0 = \gamma_c \pm \sqrt{\gamma_c - 1}$$

Con la ecuación (7.1.5) se obtienen dos posibles soluciones, una primera que entrega un polo inestable que no se va a tener en cuenta y una segunda solución que se va a utilizar y que da como resultado un polo estable. En la ecuación (7.1.7) se muestra el resultado obtenido.

$$(7.1.7) \quad \omega_c = 2\pi \frac{f_c}{f_s} \rightarrow \gamma_c = 2 - \cos \omega_c \rightarrow p_0 = \gamma_c - \sqrt{\gamma_c - 1}$$



Con lo que se obtiene particularizando para una frecuencia de corte de 0,835 mHz y una frecuencia de muestreo de 1,67 mHz que el polo debe estar situado en  $p=0,2679$ .